

UNIVERSITE DE LIMOGES  
FACULTE DE MEDECINE



ANNEE 1999

THESE N° 119/1

**INFECTION MATERNO-FŒETALE A  
CYTOMEGALOVIRUS**

**ETUDE PROSPECTIVE ET MULTICENTRIQUE  
A PROPOS D'UNE SERIE DE 144 CAS**



**THESE**

**POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**

Présentée et soutenue publiquement le 30/04/99

PAR

Muriel CANTALOUBE

Née le 13 décembre 1969 à Figeac (Lot)

**EXAMINATEURS DE LA THESE**

- M. le Professeur BAUDET Jean-Henry ..... - Président
- M. le Professeur BOULESTEIX Jean..... - Juge
- M. le Professeur SAUVAGE Jean-Pierre..... - Juge
- M. le Professeur WEINBRECK Pierre..... - Juge
  
- M. le Docteur AUBARD Yves..... - Membre invité
- M. le Docteur ROGEZ Sylvie..... - Membre invité

**UNIVERSITE DE LIMOGES  
FACULTE DE MEDECINE**

**DOYEN DE LA FACULTE :** Monsieur le professeur PIVA Claude

**ASSESEURS :** Monsieur le Professeur VANDROUX Jean-Claude  
Monsieur le Professeur Denis François

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS :**

ADENIS Jean-Claude (C.S)	OPHTALMOLOGIE
ALAIN Jean-Luc (C.S)	CHIRURGIE INFANTILE
ALDIGIER Jean-Claude	NEPHROLOGIE
ARCHAMBEAUD Françoise (C.S)	MEDECINE INTERNE
ARNAUD Jean-Claude (C.S)	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
BARTHE Dominique	HISTOLOGIE EMBRYOLOGIE CYTOGENETIQUE
BAUDET Jean (C.S)	CLINIQUE OBSTETRICALE ET GYNECOLOGIE
BENSAID Julien (C.S)	CLINIQUE MEDICALE CARDIOLOGIQUE
BERTIN Philippe	THERAPEUTIQUE
BESSEDE Jean-Pierre	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
BONNAUD François (C.S)	PNEUMOLOGIE
BONNET-BLANC Jean-Marie (C.S)	DERMATOLOGIE
BORDESSOULE Dominique (C.S)	HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION
BOULESTEIX Jean (C.S)	PEDIATRIE
BOUTROS-TONI Fernand	BIOSTATISTIQUE ET INFORMATION MEDICALE
BRETON Jean-Christian	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
CATANZANO Gilbert	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUE
CLAVERE Pierre	RADIOTHERAPIE
CHRISTIDES Constantin	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
COGNE Michel	IMMUNOLOGIE
COLOMBEAU Pierre (C.S)	UROLOGIE
CUBERTAFOND Pierre (C.S)	CLINIQUE DE CHIRURGIE DIGESTIVE
DARDE Mairie-Laure (C.S)	PARASITOLOGIE
DE LUMLEY W Lionel (C.S)	PEDIATRIE
DENIS François (C.S)	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
DESCOTTES Bernard (C.S)	ANATOMIE
DUDOGNON Pierre (C.S)	REEDUCATION FONCTIONNELLE
DUMAS Jean-Philippe	UROLOGIE
DUMAS Michel (C.S)	NEUROLOGIE
DUMONT Daniel	MEDECINE DU TRAVAIL
DUPUY Jean-Paul (C.S)	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
FEISS Pierre (C.S)	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
GAINANT Alain	CHIRURGIE DIGESTIVE
GAROUX Roger (C.S)	PEDOPSYCHIATRIE

GASTINNE Hervé (C.S)  
GAY Roger  
HUGON Jacques (C.S)  
LABROUSSE Claude  
LABROUSSE François (C.S)  
LASKAR Marc (C.S)  
LAUBIE Bernard (C.S)  
LEGER Jean-Marie (C.S)  
LEROUX-ROBERT Claude (C.S)  
MABIT Christian

MELLONI Boris  
MENIER Robert (C.S)  
MERLE Louis  
MOREAU Jean-Jacques(C.S)  
MOULIES Dominique  
NATHAN-DENIZOT Nathalie  
PECOUT Claude (C.S)

PERDRISOT Remy  
PILLEGRANT Bernard (C.S)  
PIVA Claude (C.S)  
PRALORAN Vincent (C.S)  
RAVON Robert (C.S)  
RIGAUD Michel (C.S)  
ROUSSEAU Jacques (C.S)  
SALLE Jean-Yves  
SAUTEREAU Denis  
SAUVAGE Jean-Pierre (C.S)  
TABASTE Jean-Louis  
TREVES Richard (C.S)  
TUBIANA-MATHIEU Nicole  
VALLAT Jean-Michel  
VALLEIX Denis  
VANDROUX Jean-Claude (C.S)  
VERGNENEGRE Alain

VIDAL Elisabeth (C.S)  
VIGNON Philippe  
WEINBRECK Pierre (C.S)

REANIMATION MEDICALE  
REANIMATION MEDICALE  
HISTOLOGIE-EMBRYOLOGIE-CYTOGENETIQUE  
REEDUCATION FONCTIONNELLE  
ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUE  
CHIRURGIE-THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE  
ENDOCRINOLOGIE ET MALADIES METABOLIQUES  
PSYCHIATRIE D'ADULTES  
NEPHROLOGIE  
ANATOMIE-CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET  
TRAUMATOLOGIE  
PNEUMOLOGIE  
PHYSIOLOGIE  
PHARMACOLOGIE  
NEUROCHIRURGIE  
CHIRURGIE INFANTILE  
ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE  
CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET  
TRAUMATOLOGIQUE  
BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE  
HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE  
MEDECINE LEGALE  
HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION  
NEUROCHIRURGIE  
BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE  
RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE  
MEDECINE PHYSIQUE ET READAPTATION  
HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE  
OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE  
GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE  
RHUMATOLOGIE  
CANCEROLOGIE  
NEUROLOGIE  
ANATOMIE  
BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE  
EPIDEMIOLOGIE-ECONOMIE DE LA  
SANTE-PREVENTION  
MEDECINE INTERNE  
REANIMATION MEDICALE  
MALADIES INFECTIEUSES

### MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS

BUCHON Daniel

3<sup>ème</sup> CYCLE DE MEDECINE GENERALE

### SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE-CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

POMMARET Maryse

*A notre président de thèse :*

**Monsieur le Professeur BAUDET Jean-Henry**

Clinique Obstétricale et Gynécologie

Gynécologue Accoucheur des Hôpitaux

Chef de Service

Vous nous faites le grand honneur de présider notre jury de thèse.

Tout au long de notre formation, nous avons pu apprécier votre immense savoir, votre enseignement et votre qualité d'écoute.

Veillez trouver, par ce travail, l'expression de nos sincères remerciements et de notre grande reconnaissance.

*A nos juges :*

**Monsieur le Professeur BOULESTEIX Jean**

Pédiatrie

Médecin des hôpitaux

Chef de Service

Vous nous faites l'honneur de juger ce travail.

Veuillez recevoir tous nos remerciements.

**Monsieur le Professeur SAUVAGE Jean-Pierre**

Oto-Rhino-Laryngologie

Oto-Rhino-Laryngologiste des Hôpitaux

Chef de Service

Nous vous remercions d'avoir accepté de juger cette thèse.

Veuillez trouver ici l'expression de notre respectueuse considération.

**Monsieur le Professeur WEINBRECK Pierre**

Maladies infectieuses

Médecin des hôpitaux

Chef de service

Vous nous faites l'honneur de participer à ce jury.

Nous vous exprimons notre plus vive gratitude.

**Monsieur le Docteur AUBARD Yves**

Praticien Hospitalier

Gynécologue - Obstétricien

Tu es à l'origine de cette thèse.

Je te remercie pour ton aide et ta disponibilité malgré une année très chargée.

Trouve dans ce travail, le témoignage de ma reconnaissance et de toute mon amitié.

**A Madame le Docteur ROGEZ Sylvie**

Praticien Hospitalier

Service de Bactériologie-Virologie

Nous vous remercions pour votre disponibilité et pour votre aide dans la réalisation de ce travail,

Nous avons apprécié votre accueil toujours très chaleureux,

Soyez assurée de notre profonde reconnaissance.

*A GEORGES ET PAUL-LOUIS*

**A mes parents,**

Ce travail est aussi le votre,

En témoignage de ma reconnaissance pour tout ce que vous m'avez permis de réaliser,

**A Sandrine et Sylvain,**

**A toute ma famille,**

**A Nathalie,**

Amie de chaque instant,

**A Corinne et Xavier,**

A mon informaticien préféré, merci pour tout,

**A Emmanuelle, Jean-Christophe et Alexis,**

**A Laurence et Jackie,**

Nous y sommes enfin arrivés !!!

**A Frédérique,**

Pour sa grande disponibilité et son sourire permanent, merci pour ton aide,

**A tous mes amis,**

A l'ensemble du personnel du service de Gynécologie-Obstétrique du CHU de Limoges,

A Monsieur le Professeur Fournié, Monsieur le Professeur Rème, Monsieur le Docteur Berrebi et au personnel du service de Gynécologie-Obstétrique de l'Hôpital La Grave.

A Monsieur le Docteur Raffi et au personnel du service de Gynécologie-Obstétrique de l'hôpital de Tulle.

Cette thèse n'aurait pu être réalisée sans la participation des membres du **groupe CMV**.

Je remercie tout particulièrement les **Docteurs F. Audibert** (Clamart), **Ph. Barjot** (Caen), **Ch. Francoual** (Saint-Vincent-de-Paul), **F. Jacquemard** (Institut de Puériculture de Paris), **et le Docteur M.H. Poissonnier** (Saint-Vincent-de-Paul) pour l'aide qu'ils m'ont apportée.

# PLAN

## INTRODUCTION

## VIROLOGIE

- I - GENERALITES SUR LE CYTOMEGALOVIRUS
- II - STRUCTURE DU CYTOMEGALOVIRUS
- III - CYCLE DE REPLICATION VIRALE
- IV - PRIMO-INFECTION, LATENCE ET RECURRENCE
- V - CYTOMEGALOVIRUS ET SYSTEME IMMUNITAIRE

## EPIDEMIOLOGIE

- I - PREVALENCE
- II - PRIMO-INFECTION ET GROSSESSE
- III - FACTEURS DE RISQUE
- IV - TRANSMISSION MATERNO-FOETALE
- V - INFECTION CONGENITALE
- VI - INFECTION PERINATALE

## INFECTION MATERNELLE

- I - DIAGNOSTIC CLINIQUE
- II - DIAGNOSTIC VIROLOGIQUE

## **INFECTION FOETALE**

- I - DIAGNOSTIC ECHOGRAPHIQUE
- II - AMNIOCENTESE
- III - PONCTION DE SANG FOETAL
- IV - BIOPSIES DES VILLOSITES CHORIALES

## **INFECTION CONGENITALE**

- I - INFECTION CONGENITALE ASYMPTOMATIQUE
- II - INFECTION CONGENITALE SYMPTOMATIQUE
- III - DIAGNOSTIC DES INFECTIONS CONGENITALES
- IV - EVOLUTION DES INFECTIONS CONGENITALES
- V - SEQUELLES
- VI - PRONOSTIC
- VII - TRAITEMENT

## **DEPISTAGE SYSTEMATIQUE DES SEROCONVERSIONS MATERNELLES A CYTOMEGALOVIRUS EN COURS DE GROSSESSE : ETUDE PERSONNELLE**

- I - INTRODUCTION
- II - MATERIEL ET METHODE
- III - RESULTATS
- IV - DISCUSSION

## **CONCLUSION**

## **BIBLIOGRAPHIE**

# INTRODUCTION

L'infection à cytomégalovirus est la première cause d'infection congénitale. Selon les séries, elle atteint 0,2 à 2 % des nouveau-nés.

A l'échelon de la France, on peut estimer à plus de 250 (cf figure 1) le nombre d'enfants par an atteints de séquelles après primo-infection maternelle à cytomégalovirus.

Les infections congénitales après réactivation / réinfection maternelles sont également possibles, mais semblent être associées à une plus faible morbidité infantile (51).

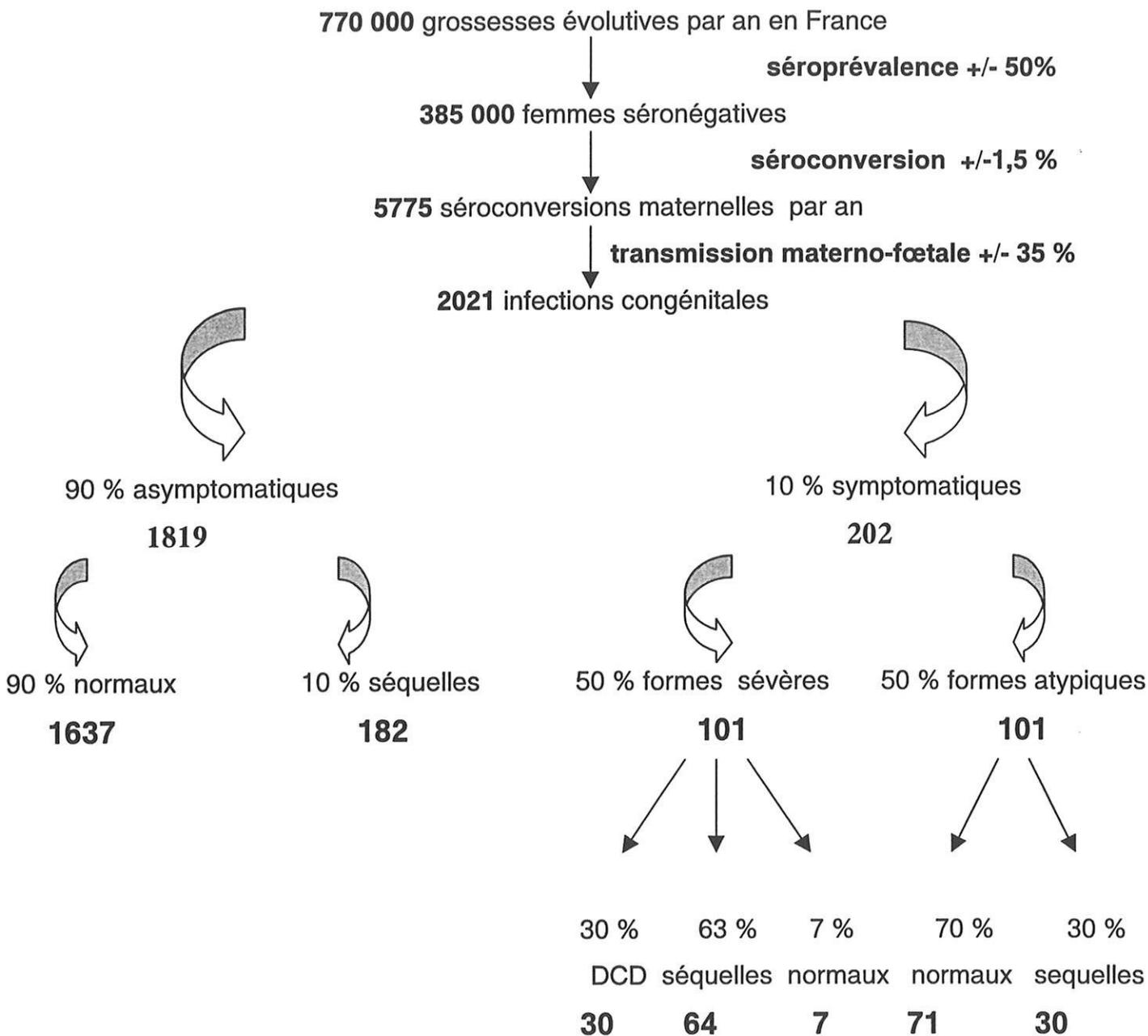
A l'heure actuelle, aucun vaccin n'est disponible, aucun traitement in utero n'a prouvé sa tolérance et son efficacité.

Bien que l'infection congénitale à cytomégalovirus soit un problème de santé publique important, les modalités de sa prise en charge ne sont pas encore établies :

- l'infection à cytomégalovirus doit-elle faire l'objet d'un dépistage systématique ? Si oui, selon quelles modalités pratiques ?
- quelle est la valeur de l'échographie ? de l'amniocentèse ? de la ponction de sang fœtal ?
- existe-t'il des facteurs de pronostic anténatal permettant d'identifier les enfants qui seront atteints d'une pathologie sévère et / ou développeront des séquelles ?

Afin d'améliorer nos connaissances sur le cytomégalovirus, nous rapportons dans ce travail, après une revue de la littérature, les résultats d'un programme multicentrique de dépistage systématique des séroconversions maternelles à cytomégalovirus mené sur une période de 4 ans.

**ESTIMATION DU NOMBRE DE SEQUELLES**  
**APRES PRIMO-INFECTION MATERNELLE**  
**A CYTOMEGALOVIRUS**



**AU TOTAL : 276 ENFANTS porteurs de SEQUELLES par an en**  
**FRANCE**

# **VIROLOGIE**

## I - GENERALITES SUR LE CYTOMEGALOVIRUS

Le nom de cytomégalovirus (CMV) provient du terme cytomégalie proposé en 1921 par Goodpasture et Talbot pour désigner la maladie du nouveau-né caractérisée par la présence de grandes cellules à inclusions intranucléaires et intracytoplasmiques dans les organes atteints.

Le virus a été isolé en culture pour la première fois en 1956 par Smith, Rowe et Weller.

Le CMV appartient à la famille des *Herpès viridae*, qui comprend également chez l'homme les virus de l'herpès simplex HSV 1 et HSV 2, le virus de la varicelle et du zona (VZV), le virus d'Epstein-Barr (EBV), les herpès virus humains de type 6,7 et 8 (HHV 6, HHV 7 et HHV 8).

Cet herpès virus 5 est classé dans la sous famille des *B herpèsvirinae*, caractérisée par une étroite spécificité d'hôte, un long cycle de réplication et une multiplicité des sites de latence.

## II - STRUCTURE DU CYTOMEGALOVIRUS ( 80, 115, 130)

Ce virus de 200 nm comporte de l'intérieur vers l'extérieur :

- un core central constitué d'un bâtonnet protéique autour duquel s'enroule une molécule d'ADN bicaténaire.
- une capsidie icosaédrique de 162 capsomères.
- un tégument.
- une enveloppe dont la partie lipidique est d'origine cellulaire et la partie glycoprotéique d'origine virale.

Le génome du CMV est le plus long et le plus complexe des génomes des herpèsvirus connus à ce jour. Il est composé d'une molécule d'ADN double brin linéaire, d'environ 240 Kilobases, organisée en deux segments, un long (L) et un court (S). Au sein de chaque segment, il existe une séquence fondamentale unique, UL et US, chacune encadrées par deux paires de séquences répétées, inversées.

Le génome du CMV appartient au groupe E : les deux séquences UL et US peuvent s'inverser l'une par rapport à l'autre et aboutir à la formation de 4 isomères différents, tous infectants.

Les génomes des diverses souches isolées de malades sans relation épidémiologique ont 80 à 90 % d'homologie, mais sont caractérisées par des régions hypervariables. Ces différences génomiques expliquent la possibilité pour un individu d'être infecté par plusieurs souches.

### **III - CYCLE DE REPLICATION VIRALE (80, 115, 130)**

Le virus se réplique *in vitro* essentiellement dans le noyau des fibroblastes embryonnaires humains. *In vivo*, au cours de l'infection, il est présent dans de nombreuses cellules de l'organisme : cellules épithéliales, cellules réticulo-endothéliales, fibroblastes, cellules parenchymateuses et leucocytes circulants sanguins. Il se caractérise par un tropisme particulier pour les glandes salivaires.

L'enveloppe virale s'adsorbe à des récepteurs de la membrane cytoplasmique, fusionne avec celle-ci et libère la nucléocapside dans le cytoplasme.

En migrant à travers le cytoplasme, la capsid est dégradée par les enzymes lysosomiales et le nucléoïde (ou core) pénètre dans le noyau.

Au cours de sa réplication intranucléaire (96 à 120 heures), on observe une transcription en cascade auto-controlée de trois groupes d'ARN m :

- les premiers très précoces (ou alpha) ; responsables de la traduction de protéines très précoces (immediate early antigen : IEA) qui régulent la transcription de leurs propres gènes.
- les seconds précoces (ou bêta) ; induisant la synthèse de protéines précoces (early antigen : EA) à fonction essentiellement enzymatique (ADN polymérase).
- les troisièmes tardifs (ou gamma) à l'origine de la synthèse de protéines tardives (late antigen : LA) ou protéines de structure virale.

Les nucléocapsides virales apparaissent dans le noyau à la 48ème heure. Elles sortent du noyau en s'enveloppant à travers le feuillet interne de la membrane nucléaire.

Les virions quittent la cellule en cheminant dans les citernes du réticulum endoplasmique.

La cellule meurt au 4<sup>ème</sup>, 5<sup>ème</sup> jour. Un effet cytopathogène caractéristique apparaît en une dizaine de jours, parfois en 4 à 6 semaines. Il est constitué de foyers de cellules augmentées de volume, dans lesquelles on observe après coloration des inclusions intranucléaires et une volumineuse inclusion cytoplasmique.

## **IV - PRIMO-INFECTION, LATENCE ET RECURRENCE (30, 130)**

### ***IV .1 - PRIMO-INFECTION***

Après une primo-infection, le virus dissémine par voie hématogène, associé à la fraction leucocytaire du sang (lymphocytes T et B, monocytes/macrophages et polynucléaires). Etant donné la multiplicité des sites cellulaires (cellules épithéliales, cellules réticulo-endothéliales, fibroblastes, cellules parenchymateuses et leucocytes), tous les organes peuvent être infectés.

Après la phase virémique, les virus et les cellules infectées sont sécrétés dans la salive, les urines, les larmes, le lait maternel, les sécrétions génitales et le sperme. La durée et l'intensité de la dissémination hématogène, le pourcentage de cellules infectées, la persistance de l'excrétion virale et le degré d'atteinte clinique semblent liés au statut immunitaire de l'hôte.

### ***IV .2 - LATENCE***

A la suite de la primo-infection, le virus persiste pour la vie dans les tissus de l'hôte. Le génome viral est présent dans certaines cellules, mais son expression est incomplète, il n'y a pas de production virale.

Les sites de latences sont encore mal connus, les principaux semblent être les monocytes du sang périphérique, les cellules endothéliales des gros vaisseaux et les cellules épithéliales glandulaires du foie, du rein, du tube digestif et du poumon.

Plusieurs études notent après autopsie de sujets séropositifs des traces de CMV dans de nombreux organes : foie, coeur, reins, rate, glandes surrénales, cerveau et poumons. (125, 130)

L'infection des leucocytes au cours de la phase de latence a été démontrée après transfusion de produits sanguins non déleucocytés provenant de sujets séropositifs.

## **IV .3 - RECURRENCE**

### **IV .3.1 - REACTIVATION**

Elle se manifeste par une nouvelle réplication virale du virus qui sort de sa latence, par une virémie transitoire et par l'excrétion en un ou plusieurs sites de la même souche de CMV que celle acquise lors de la primo-infection.

Les réactivations sont d'autant plus fréquentes et symptomatiques que le sujet est immunodéprimé (traitement immunodépresseur, syndrome d'immunodéficience acquise...).

### **IV .3.2 - REINFESTATION**

Il s'agit d'une nouvelle contamination par une autre souche de CMV.

## **V - CYTOMEGALOVIRUS ET SYSTEME IMMUNITAIRE**

Plusieurs études ont montré l'effet protecteur d'une immunisation anti-CMV préconceptionnelle (8, 51, 119). En effet :

- Le taux de transmission materno-foetale est proche de 40 % dans une primo-infection, alors qu'il est seulement de 0,5 % après une récurrence (24).
- Le taux d'infections congénitales symptomatiques et de séquelles ultérieures est plus faible après une infection récurrente (51).

Mais, à ce jour, les mécanismes physiopathologiques de l'immunité anti-CMV sont encore mal connus.

## ***V.1 - REPONSE HUMORALE***

Elle interviendrait de façon prédominante dans la protection de l'hôte contre les récurrences par l'intermédiaire des anticorps neutralisants. Ces mêmes anticorps pourraient jouer un rôle dans la prévention de la transmission materno-foetale après primo-infection ou récurrence (24).

Le caractère symptomatique de l'infection congénitale à CMV ainsi que l'apparition de séquelles ne semblent pas liés à un déficit de ce versant humoral (29, 26).

## ***V.2 - REPONSE CELLULAIRE***

Outre son rôle protecteur, elle jouerait un rôle primordial dans le contrôle de la réplication virale lors des primo-infections et des réactivations.

Les lymphocytes T cytotoxiques assureraient cette protection et les cellules Natural Killer permettraient l'élimination du virus.

La participation de l'immunité cellulaire à la phase aiguë de l'infection a été démontrée dans le modèle murin et explique la sévérité des infections à CMV chez les patients présentant un déficit de ce versant cellulaire.

# **EPIDEMIOLOGIE**

Le cytomégalo virus est un virus ubiquitaire et endémique dont l'homme est le seul réservoir. La transmission interhumaine nécessite des contacts intimes et se fait par l'intermédiaire des sécrétions oropharyngées (salive) et urogénitales (urine, sécrétions cervicales, sperme), du lait maternel, des transfusions de sang non déleucocyté et des greffes d'organes. Toutefois, la contamination indirecte par l'intermédiaire d'objets infectés est possible. En effet, le CMV a été retrouvé sur des jouets une demi-heure après contamination par de la salive et jusqu'à 48 heures au niveau des couches (70, 45).

## **I - PREVALENCE**

En Europe la prévalence des anticorps sériques anti-CMV chez les femmes en âge de procréer est en moyenne de 50 % (54, 59, 61, 62, 124, 136).

### ***I.1 - PREVALENCE ET ORIGINE GEOGRAPHIQUE***

De nombreuses études rapportent une prévalence plus élevée, proche de 90 %, dans les populations immigrées originaires d'Afrique, d'Asie et d'Amérique du sud (54, 59, 83, 118). Griffiths (61) retrouve dans une étude épidémiologique menée à Londres, un taux de séropositivité de 89 % chez les femmes enceintes nées en Asie et en Afrique et un taux de 50% chez les femmes originaires d'Europe et d'Amérique du nord.

Gaudy et Lamy (56) observent des résultats comparables avec une séroprévalence nettement plus élevée (87,2 %) chez les femmes enceintes afro-asiatiques vivant en Belgique depuis plusieurs années, par rapport à la prévalence observée chez les Européennes du même âge (43,9 %).

## ***1.2 - PREVALENCE ET STATUT SOCIO-ECONOMIQUE*** (117,119)

Le taux de séropositivité varie de manière inverse au statut socio-économique d'une population : 35,5 % dans les milieux aisés versus 76,6 % dans les milieux défavorisés (117).

## ***1.3 - PREVALENCE ET AGE***

Le risque d'infection par le CMV croît avec l'âge (50, 59, 60, 124, 61, 62, 124).

Une étude belge (56) donne pour les tranches d'âge de 16 à 25 ans, 26 à 35 ans et 36 à 45 ans, les pourcentages de séropositivités respectifs de 38,67 % , 44,28 % et 60,43 % chez les femmes enceintes européennes et des taux de 83,67 % , 89,65 % et 83,87 % chez les femmes enceintes afro-asiatiques.

Cette différence est secondaire à une acquisition du CMV plus précoce dans les populations immigrées et dans les pays sous-développés (61 % chez les enfants de moins de 5 ans afro-asiatiques, 30 % chez les enfants du même âge belges).

Le manque d'hygiène, la promiscuité et l'allaitement maternel ont ici un rôle déterminant dans la transmission virale.

Dans les pays industrialisés, la contamination par le CMV est plus tardive avec un pic après la puberté contemporain du début de l'activité sexuelle. Le CMV étant présent dans le sperme et dans les sécrétions cervicales peut être transmis lors des rapports sexuels.

La prévalence des anticorps anti-CMV est corrélée à la précocité des rapports, la durée de l'activité sexuelle, la multiplicité des partenaires et à la présence d'une maladie sexuellement transmissible (34, 49, 109).

## ***1.4 - PREVALENCE ET PARITE***

L'augmentation de la prévalence avec l'âge dépend également du nombre d'enfants (59, 95, 124).

Les nullipares (ou avec un seul enfant) ont un taux de séropositivité qui augmente progressivement avec l'âge, alors que les mères de deux enfants ou plus ont d'emblée une séoprévalence plus élevée quel que soit l'âge (124).

Dans l'étude de Tookey, 66 % des femmes avec 4 enfants ou plus étaient séropositives et seulement 38 % des femmes nullipares étaient porteuses d'anticorps anti-CMV (124).

### ***1.5 - PREVALENCE ET PROFESSION***

Sont particulièrement exposées les professions en contact avec de jeunes enfants.

Adler (4) a déterminé le statut immunitaire de 610 puéricultrices : 358 étaient séronégatives, soit 59 %. Il a noté un taux annuel de séroconversions de 11 % parmi les puéricultrices s'occupant des enfants de moins de deux ans et un taux annuel de 7 % pour celles encadrant les enfants de plus de deux ans, alors que dans le groupe témoin le taux était seulement de 1,84 %.

Le risque professionnel des soignantes séronégatives s'occupant d'un patient infecté en milieu hospitalier n'est pas établi dans toutes les études. Il est probablement très réduit par de bonnes pratiques d'hygiène (17).

## **II - PRIMO-INFECTION ET GROSSESSE**

Le taux de primo-infections en cours de grossesse est de 0,7 % à 4,1 % (1,5 % en moyenne).

L'incidence des séroconversions est corrélée à la prévalence du CMV : les plus forts taux sont observés dans les populations à pourcentage de séropositivité élevée où la population séronégative minoritaire est très exposée à la contamination (73).

Ceci a particulièrement été démontré par Stagno dans une étude de deux populations d'un milieu socio-économique différent : taux de séroconversion de 1,6 % dans le groupe à revenus élevés (immunisation faible de 35 %) et de 3,7 % dans le groupe à revenus plus faibles (immunisation forte de 76,6 %).

Le risque de primo-infection augmente avec le nombre de grossesses : le taux annuel de séroconversions chez les femmes de niveau socio-économique élevé est de 2,3 % pendant la première grossesse, de 3,2 % dans l'intervalle entre la première et le début de la deuxième, de 3,8 % pendant la deuxième grossesse et de 4,1 % entre la deuxième et la troisième grossesse. Ce qui souligne l'importance des enfants dans la transmission virale.

Le risque de contagion s'observe particulièrement au contact des enfants de moins de trois ans gardés en collectivité (crèches, garderies). (3, 5, 96, 98)

Pass (97), dans une étude comparative entre parents d'enfants en crèche et parents d'enfants gardés à la maison, retrouve 14 séroconversions sur 67 femmes séronégatives dans le premier groupe et aucune séroconversion sur 31 femmes du deuxième groupe.

Il est de plus intéressant de noter, chez les mères ayant présenté une séroconversion et pour lesquelles le CMV a pu être isolé et typé, que le virus retrouvé présente dans 95 % des cas le même génome que celui de leur enfant, prouvant là que ce dernier est bien la source de l'infection (4).

### **III - FACTEURS DE RISQUE**

Ils sont actuellement bien établis :

- un bas niveau socio-économique.
- l'âge inférieur à 20 ans.
- la présence à la maison d'enfants de moins de trois ans.
- les professions à risque comme le personnel de crèches.
- les patientes à risque d'une maladie sexuellement transmissible (MST) ou porteuses d'une MST.

## IV - TRANSMISSION MATERNO-FOETALE

### *IV.1 - MODES DE TRANSMISSION* (56, 84, 110, 128)

Le fœtus est infecté principalement par voie transplacentaire, au décours de la virémie maternelle.

L'infection du placenta peut être isolée, sans atteinte fœtale associée.

Au cours des grossesses gémellaires dizygotes, il est décrit des cas où seul un des deux fœtus est infecté.

D'autres voies de contaminations possibles ont été décrites :

- transmission intercellulaire au niveau de l'utérus, avec contamination ascendante du fœtus à partir de la caduque, des membranes ou du col utérin.
- placentite à CMV avec chorioamniotite secondaire et contamination du fœtus par déglutition.

Le fœtus infecté meurt rarement in utero, du fait de son immaturité immunologique, il établit une infection chronique et productive.

Le principal site de réplication du virus est l'épithélium tubulaire rénal avec excrétion secondaire du CMV dans le liquide amniotique.

Dans les cas de cytomégalie généralisée, la présence de grandes cellules à inclusion et d'antigènes viraux a été démontrée dans les alvéoles pulmonaires, l'épithélium bronchique, le thymus, le cerveau, l'endolabyrinthe, les capsules surrénales, le foie et dans l'épithélium des canaux biliaires intrahépatiques (84).

## **IV.2 - TAUX DE TRANSMISSION** (57, 60, 62, 75, 89, 116, 117, 119)

A la suite d'une primo-infection maternelle, le taux de transmission au fœtus est de 20 à 50%. La contamination fœtale est également possible après une infection maternelle récurrente : le risque d'infection du fœtus est alors de 1,5 % dans les milieux défavorisés et de 0,5 % dans les milieux aisés (119).

Dans le cadre des primo-infections, le taux de transmission ne semble pas influencé par l'origine géographique et le statut socio-économique maternel (117).

## **V - INFECTION CONGENITALE**

L'incidence de l'infection congénitale est d'environ 1 pour cent des naissances vivantes, avec des extrêmes de 0,6 % à 4,1 % en fonction des études ( 56, 118, 119).

90 % de ces nouveau-nés sont asymptomatiques à la naissance, mais 10 % d'entre-eux développeront des séquelles tardives.

Seulement 5 à 10 % des enfants infectés présentent à la naissance des signes cliniques plus ou moins sévères. Il est décrit classiquement, 5 % de formes généralisées réalisant la «maladie des inclusions cytomégaliqes » et 5 % de formes intermédiaires atypiques.

Dans les formes sévères, 30 % des nouveau-nés décéderont en quelques jours ou semaines et 90 % des survivants développeront de lourdes séquelles nerveuses ou sensorielles.

Pour certains, la survenue de la primo-infection à un âge gestationnel précoce semble favoriser le caractère symptomatique de l'infection du nouveau-né, sa sévérité et son évolution postnatale.

## **VI - INFECTION PERINATALE ( 12,107)**

A la différence de l'infection congénitale in utero, l'infection périnatale est asymptomatique dans la grande majorité des cas chez le nouveau-né à terme et n'entraîne pas de séquelles.

### **VI .1 - MODES DE TRANSMISSION**

Le fœtus peut être contaminé au contact des sécrétions cervicales infectées lors du passage dans la filière génitale.

Chez les femmes enceintes séropositives, la prévalence de l'excrétion virale cervicale augmente avec l'âge gestationnel : 2,6 % en moyenne au premier trimestre et 8 à 35 % près du terme (83, 110, 118).

Après la naissance, trois voies de contamination ont été décrites :

- allaitement : 10 % de femmes séropositives excrètent du virus dans le lait entre J1 et J6 et 30 à 40 % des femmes 3 mois après l'accouchement.
- contacts intimes entre la mère et le nouveau-né : dans le post-partum, 18 % des femmes excrètent du virus, tous sites confondus, au cours des trois mois qui suivent l'accouchement (84).
- transfusion au nouveau-né de produits sanguins non déleucocytés provenant d'un donneur séropositif.

### **VI .2 - TAUX DE TRANSMISSION**

En moyenne, 50 % des enfants nés de mères porteuses du CMV au niveau du col seront infectés à l'accouchement (107).

40 à 70 % des enfants nourris au sein par du lait contaminé sont infectés (66, 83, 107, 110).

Le diagnostic d'infection périnatale ne peut être affirmé qu'en présence d'une virurie positive au-delà des 15 premiers jours de vie, chez un nouveau-né antérieurement non-virurique.

# **INFECTION MATERNELLE**

## **I - DIAGNOSTIC CLINIQUE (56, 130)**

Chez l'adulte, l'infection à cytomégalovirus est asymptomatique dans 90 % des cas.

La maladie virale symptomatique se manifeste le plus souvent par un syndrome mononucléosique associant une fièvre élevée et irrégulière, des céphalées, des nausées et des myalgies diffuses. Sur le plan biologique, on note une hyperlymphocytose et dans 90 % des cas une élévation des enzymes hépatiques. La réaction de Paul-Bunnell-Davidsohn est toujours négative.

Les autres manifestations sont plus rares : éruption cutanée de type rubéolique, hépatosplénomégalie, pneumonie, rétinite, myocardite, péricardite, syndrome de Guillain et Barre (86), encéphalite aiguë, méningite aseptique, hépatite, purpura thrombopénique et anémie hémolytique auto-immune.

## **II - DIAGNOSTIC VIROLOGIQUE (81,130)**

### ***II .1 - VIREMIE MATERNELLE***

#### **II .1.1 -TECHNIQUES**

- **CULTURE CELLULAIRE :**

⇒ culture classique : détection de l'effet cytopathogène spécifique du cytomégalovirus sur culture de fibroblastes embryonnaires humains : foyers de cellules ovalaires, éfringentes, augmentées de volume, selon le grand axe des fibroblastes, à croissance lente.

Méthode de référence, délai de 8 jours à 6 semaines.

⇒ culture rapide : centrifugation des leucocytes du sang circulant sur une monocouche de fibroblastes embryonnaires humains et détection des antigènes très précoces synthétisés par immunocytochimie (immunofluorescence ou immunoenzymologie) à l'aide d'anticorps monoclonaux spécifiques.

Technique rapide, résultat en 48 heures.

- **ANTIGENEMIE**

Mise en évidence par immunocytochimie de la protéine pp 65 du cytomégalovirus dans le noyau de polynucléaires circulants déposés sur lame de cytocentrifugation.

Technique très rapide, résultat en 24 heures ; mais techniquement plus difficile, plus lourde à mettre en oeuvre.

- **PCR**

Détection de l'ADN viral après amplification par polymérisation en chaîne (PCR).

Résultat en 24 à 48 heures.

## **II .1.2 - INTERPRETATION**

L'observation d'une virémie permet d'affirmer une infection active, traduit la dissémination hématogène du virus et suggère l'infection du placenta et du fœtus, mais sa négativité ne permet pas d'éliminer ce risque (81).

La détection du virus dans le sang est inconstante. Balcarek et al retrouvent dans une étude prospective portant sur 92 grossesses une virémie maternelle chez seulement 33 % des primo-infections (18).

La virémie maternelle est corrélée à l'âge gestationnel, elle est plus fréquente au 3<sup>ème</sup> trimestre de la grossesse (18, 113).

Le risque d'infection foetale ne semble pas augmenté en présence d'une virémie positive (113).

## **II .2 - SEROLOGIES MATERNELLES (40, 58)**

### **II .2.1 -TECHNIQUES**

- **DETECTION DES IgG** : par agglutination passive de particules de latex sensibilisées par des antigènes du CMV ou le plus souvent par des tests immunoenzymatiques (ELISA) dont l'intérêt est la rapidité, la sensibilité et la spécificité.
- **DETECTION DES IgM** : par des techniques d'immunocapture ou par ELISA.

## II .2.2 -INTERPRETATION

Le diagnostic de primo-infection maternelle repose essentiellement sur la recherche des anticorps anti-CMV et sur la mise en évidence d'une SEROCONVERSION.

La présence d'IgM est le témoin d'une infection active, mais elle n'est pas un critère fiable de primo-infection sauf chez la personne antérieurement séronégative, en effet :

- les IgM sont seulement présentes dans 73% des infections primaires.
- elles peuvent être présentes à l'occasion d'infections secondaires (réactivations et réinfections).
- elles peuvent être détectées plus de 6 mois après une primo-infection.
- elles peuvent être présentes lors d'infections non dues au CMV (EBV, HHV6...).

Une élévation du titre des anticorps entre deux sérums peut s'observer lors d'une primo-infection récente mais également dans une infection récurrente.

En présence d'IgG et d'IgM sur un premier prélèvement, la mesure de l'avidité des IgG anti CMV permet de dater l'infection.

Dans une primo-infection à CMV récente (moins de 3 mois), l'indice d'avidité des IgG est dans plus de 90% des cas inférieur à 50 % et dans 0% des cas supérieur à 65% (extrêmes 8 % - 58 %).

Dans les infections anciennes (supérieures à 3 mois) et dans les infections secondaires, l'avidité est élevée (environ 90 %, avec des extrêmes allant de 60 % à 100 %). (22, 58, 113)

# **INFECTION FOETALE**

Le dépistage systématique de l'infection à cytomégalovirus chez la mère n'existant pas en pratique courante, le diagnostic d'infection est le plus souvent évoqué en présence de signes échographiques.

L'infection du fœtus est confirmée par la mise en évidence du cytomégalovirus dans le liquide amniotique par cultures et PCR.

## **I - DIAGNOSTIC ECHOGRAPHIQUE (38, 40, 90)**

Les signes échographiques sont la conséquence de l'infection foeto-placentaire. Le cytomégalovirus, contrairement au virus de la rubéole, ne retentit pas sur l'organogénèse et n'est donc pas responsable d'une pathologie malformative (52).

Ces anomalies sont variées et non spécifiques.

Certaines, en particulier les lésions cérébrales, sont de diagnostic difficile, nécessitant le plus souvent un examen orienté.

Plusieurs signes échographiques ont été décrits :

- des lésions cérébrales (55) : microcéphalie, ventriculomégalie de degré variable allant de la ventriculomégalie modérée avec possibles synéchies intraventriculaires à l'hydrocéphalie (2, 53), asymétrie ventriculaire sans dilatation associée (1 cas sur 21 dans l'étude de R.Achiron) (2), atrophie du parenchyme cérébral, hypoplasie cérébelleuse (88, 122), calcifications cérébrales diffuses ou périventriculaires (44, 74), kystes sous épendymaires, calcifications des vaisseaux thalamo-lenticulo-striés.

En présence d'une anomalie cérébrale, l'IRM du cerveau foetal permet de rechercher une anomalie associée de la migration neuronale : lissencéphalie, pachygyrie, micropolygyrie.

- un retard de croissance intra-utérin (RCIU), avec infléchissement des paramètres de surveillance (BIP, PC, PA, fémur). Ce RCIU peut s'accompagner de perturbations doppler fœtales (87).

- un hydramnios ou un oligoamnios, un épanchement des séreuses : ascite, épanchement pleural et / ou péricardique, anasarque.
- une hépatosplénomégalie, des calcifications intra-hépatiques ou intestinales, des zones hyperéchogènes intra-abdominales (39), une péritonite méconiale (47, 104).
- un emphysème pulmonaire lobaire (32).
- une bradyarythmie ou une tachyarythmie.
- une placentomégalie.

Les lésions échographiques sont retardées par rapport à l'infestation et certaines anomalies comme l'hépatosplénomégalie, l'ascite, l'hydramnios, les épanchements pleuraux ou péricardiques, peuvent être transitoires (21, 23, 82, 129).

Les fausses couches spontanées au premier trimestre de la grossesse et les morts fœtales in utero ont été décrites dans la littérature, les taux observés dans les différentes études sont variables. L'association perte fœtale et cytomegalovirus n'a pas été démontrée (85).

## **II - AMNIOCENTESE**

A l'heure actuelle, le diagnostic biologique de l'infection fœtale à CMV repose sur la mise en évidence du virus dans le liquide amniotique.

### **II.1 - TECHNIQUES**

- par culture cellulaire sur fibroblastes humains (MRC 5), révélation de l'effet cytopathogène et détection en peroxydase avec un anticorps monoclonal des antigènes précoces.
- par recherche du génome par amplification génique.

## **II .2 - INTERPRETATION**

La sensibilité de ces techniques est de 70 à 100 % en fonction des études, avec une sensibilité supérieure de la PCR permettant un diagnostic plus précoce (42, 43, 69, 77, 78, 92, 111).

L'amniocentèse doit être réalisée après contrôle de la négativité de la virémie pour éviter une hypothétique contamination foetale.

Pour diminuer le taux de faux négatifs, elle doit être pratiquée après la 22<sup>ème</sup> semaine d'aménorrhée (quantité trop faible de virus avant 22 SA ?) et 4 semaines au moins après la séroconversion maternelle (33, 43).

La présence du cytomégalovirus dans le liquide amniotique est corrélée à l'infection foetale mais ne permet pas de présumer du degré d'atteinte foetale (76, 79).

De plus, une virémie négative ne permet pas d'éliminer une infection foetale car le délai entre l'infection maternelle et l'excrétion foetale n'est pas connu (43, 76, 92, 113, 111).

## **III - PONCTION DE SANG FOETAL (PSF)**

### **III .1 - TECHNIQUES**

- recherche d'une virémie par culture cellulaire.
- détection des IgM anti-CMV par technique ELISA.
- numération sanguine, bilan hépatique.

### **III .2 - INTERPRETATION**

Le diagnostic d'infection foetale à CMV peut être établi par la mise en évidence d'IgM anti-CMV et/ou du virus dans le sang foetal.

Dans cette indication, la sensibilité de la ponction de sang foetal est inférieure à celle de l'amniocentèse (de 55% à 77% en fonction des études), elle est donc inutile à visée diagnostic (40, 113).

La présence d'IgM et de cytomégalovirus dans le sang foetal ne semble pas avoir de valeur pronostic (43, 48, 111).

L'analyse du sang foetal permet, par contre, de rechercher des stigmates d'une infection foetale (cytolyse hépatique, thrombopénie, anémie foetale avec augmentation des érythroblastes) et pourrait avoir un intérêt pronostic (43, 69, 79, 92).

#### **IV - BIOPSIES DES VILLOSITES CHORIALES (41, 68)**

La détection du génome viral par PCR au niveau des villosités choriales pourrait permettre un diagnostic précoce de l'infection foetale (dès le premier trimestre) à une période de la grossesse où le risque foetal semble maximal. La sensibilité de cette technique n'est pas encore établie.

**INFECTION  
CONGENITALE A CMV**

## **I - INFECTION CONGENITALE ASYMPTOMATIQUE**

90 % des enfants infectés sont asymptomatiques à la naissance. Ces nouveau-nés atteints sont dépistés par la recherche du virus dans les urines les quinze premiers jours de vie.

La présence d'IgM anti-CMV dans le sang du nouveau-né est très inconstante et n'est donc pas un marqueur fiable de l'infection.

## **II - INFECTION CONGENITALE SYMPTOMATIQUE ( 38, 46, 56, 99, 115, 101, 102)**

Environ 10 % des enfants infectés présentent à la naissance des signes cliniques plus ou moins sévères. Il est décrit classiquement 5 % de formes généralisées réalisant «la maladie des inclusions cytomégaliqes» et 5 % de formes intermédiaires atypiques.

### ***II .1 - LA MALADIE DES INCLUSIONS CYTOMEGALIQUES (MIC)***

Individualisée en 1962 par Weller et Hanshaw, elle atteint 1 à 5 nouveau-nés pour 10 000 naissances et se caractérise par une atteinte du système réticulo-endothélial et du système nerveux central avec ou sans atteinte auditive ou oculaire.

A la naissance ou très rapidement après la naissance, apparaissent chez le nouveau-né le plus souvent prématuré et/ou hypotrophe les signes d'une infection généralisée à cytomégalovirus associant :

- une hépatosplénomégalie, un ictère et des pétéchies.
- une microcéphalie, une hydrocéphalie et des calcifications intracrâniennes périventriculaires.
- une chorioretinite avec ou sans atrophie optique dans moins de 15 % des cas.
- une pneumopathie interstitielle dans moins de 1 % des cas.
- des signes biologiques : anémie hémolytique, lymphocytose atypique, thrombopénie, élévation des transaminases, hyperbilirubinémie directe et indirecte, hyperprotéïnorachie.

## **II .2 - FORMES ATYPIQUES, INCOMPLETES**

Entre les formes asymptomatiques et les formes symptomatiques multiviscérales, on observe des formes intermédiaires, moins sévères, se manifestant par un seul ou plusieurs des signes de la MIC (cf tableau A).

La combinaison hépatosplénomégalie, ictère et pétéchies est la plus fréquente, présente chez près de 70 % des enfants (28, 40, 108, 115,134).

- hépatomégalie : le foie lisse et régulier déborde de 4 à 7 centimètres sous le rebord costal. L'hépatomégalie régresse habituellement dans un délai de trois mois, sa persistance au-delà de un an est rare. Les fonctions hépatiques peuvent être perturbées de façon prolongée.
- splénomégalie : elle peut être le seul signe clinique présent chez le nouveau-né, associée à quelques pétéchies. Elle persiste habituellement plus longtemps que l'hépatomégalie.
- ictère mixte : il peut être présent dès la naissance ou se constituer progressivement. Il peut être transitoire ou le plus souvent persistant au-delà de la période de l'ictère physiologique. Il apparaît parfois secondairement vers le troisième mois de vie.
- pétéchies et purpura : ils apparaissent en général quelques heures après la naissance. Ils peuvent être transitoires et disparaître en 48 heures ou persister plusieurs semaines. Ils sont le plus souvent associés à une hépatosplénomégalie et à une thrombopénie.
- microcéphalie : la plupart des études retrouvent une microcéphalie chez environ 50 % des enfants nés symptomatiques (40 % dans l'étude de Ramsay et seulement 21 % dans l'étude de Fowler). (28, 36, 72, 99, 134)

Elle peut être transitoire, essentiellement dans les formes modérées et intégrée dans un tableau de RCIU.

Elle peut apparaître secondairement au-delà de la première année.

Des calcifications sont souvent associées dans les formes sévères (40).

Pour certains auteurs, elle n'implique pas nécessairement un handicap neurologique (72) et ne doit pas être considérée comme un facteur prédictif de séquelles ultérieures (108).

- anomalies neuroradiologiques (25) : les calcifications cérébrales sont les plus fréquentes, classiquement périventriculaires, mais parfois diffuses. Elles peuvent être présentes chez les enfants asymptomatiques. D'autres anomalies cérébrales plus rares ont été décrites : dilatation ventriculaire de degré variable, atrophie corticale, vasculopathie lenticulostrée (images radiaires, hyperéchogènes, en «candélabre» qui dessinent les vaisseaux lenticulostrés), germinolyse sous épendymaire (lésions kystiques), troubles de la migration neuronale (lissencéphalie ou pachygyrie).

Cliniquement, il semble exister une corrélation entre la présence d'anomalies cérébrales chez le nouveau-né et l'existence d'une chorioretinite et/ou d'une atrophie optique. Par contre il n'a pas été mis en évidence de relations entre anomalies cérébrales et certains signes neurologiques (microcéphalie, convulsion, hypotonie) et/ou biologiques (25).

- manifestations digestives : des manifestations digestives diverses ont été rapportées : entérocolites ulcéronécrosantes, péritonites méconiales, oesophagites (16, 91, 112, 123).
- anomalies osseuses : bandes claires métaphysaires, aspect en double contour des corps vertébraux et des os du bassin (11, 13).
- malformations : le rôle du CMV a été évoqué en présence de hernies inguinales, d'anomalie du troisième arc branchial ou de malformations cardio-vasculaires.

### **III - DIAGNOSTIC DES INFECTIONS CONGENITALES**

#### ***III .1 - VIRURIE***

Le diagnostic d'infection congénitale à cytomégalovirus repose sur la mise en évidence du virus dans les urines les 15 premiers jours de la vie (jusqu'à 3 semaines pour certains). Au-delà, la découverte d'une virurie positive ne permet pas de trancher entre une infection congénitale et une infection postnatale.

L'isolement du cytomégalovirus dans les urines se fait par culture avec recherche des antigènes précoces et de l'effet cytopathogène.

Le virus peut également être recherché dans la salive.

#### ***III .2 - SEROLOGIE***

Les IgM anti-CMV sur le sang du cordon ou du nouveau-né ne sont détectables que dans 85 à 89 % des infections congénitales.

Leur absence ne permet pas d'éliminer une infection congénitale à cytomégalovirus.

### **IV - EVOLUTION DES INFECTIONS CONGENITALES**

#### ***IV .1 - INFECTIONS SYMPTOMATIQUES***

30 % des enfants sévèrement atteints (MIC) décéderont dans les jours ou mois qui suivent la naissance et 90 % des survivants développeront de graves séquelles neurologiques et sensorielles : surdité neurosensorielle (61 %), retard psychomoteur et troubles neuromusculaires (70 %), microcéphalie (48 %), chorioretinite et atrophie optique (14 %), atteinte dentaire (27 %). (115)

Dans les formes les plus sévères, les enfants décèdent par insuffisance hépatique, hémorragie, coagulation intra-vasculaire disséminée et surinfection bactérienne en période néonatale ou secondairement par atteinte hépatique progressive et malnutrition. Au-delà de un an, les décès surviennent essentiellement chez les enfants présentant un handicap neurologique sévère par malnutrition, pneumopathie d'inhalation ou par surinfection (115).

Pass (99) a publié les résultats du suivi à long terme de 34 enfants présentant une maladie des inclusions cytomégaliqes : 10 enfants sur 34 étaient morts à l'âge de deux ans (la plupart à trois mois), 10 enfants sur les 24 survivants avaient un QI inférieur à 80, 8 présentaient une atteinte neuromusculaire ( convulsions, spasticité, parésie) et 12 un déficit auditif (7) ou visuel (5).

Cette étude au pronostic extrêmement sombre portait sur des enfants présentant des atteintes polyviscérales sévères à la naissance.

Il semble que le pronostic des formes symptomatiques, bien que plus sombre que celui des formes asymptomatiques, soit moins dramatique et assez bien corrélé à l'importance de la symptomatologie néonatale.

Ramsay (108) sur une série récente de 65 formes symptomatiques relève 30 % de séquelles cérébrales en l'absence de signes neurologiques contre 73 % lorsqu'ils existent. Le pourcentage global des séquelles observées est de 45 % dont 34 % de séquelles motrices et 11 % de surdité.

## ***IV .2 - INFECTIONS ASYMPTOMATIQUES***

5 à 15 % des enfants atteints d'une infection congénitale asymptomatique développeront des séquelles tardives : surdité neurosensorielle, microcéphalie, retard mental, troubles moteurs, atteinte oculaire et dentaire (10, 105, 114). En dehors de l'atteinte auditive, ces anomalies apparaissent habituellement les deux premières années.

## V - SEQUELLES (cf tableau B)

- surdité neurosensorielle (48, 115, 133) :

Le CMV peut être responsable d'une surdité par atteinte de l'oreille interne.

Certaines études suggèrent que 30 à 40 % des surdités neurosensorielles congénitales seraient liées au CMV (67, 72).

Elle compliquerait 58 % des infections symptomatiques (15 % à 61 % en fonction des études) et 7 % à 17 % des infections asymptomatiques (67, 114, 133).

Tous les intermédiaires peuvent se voir de la surdité unilatérale légère à la surdité bilatérale profonde. Les formes les plus sévères sont observées chez les enfants symptomatiques à la naissance.

L'atteinte auditive peut apparaître et/ou s'aggraver secondairement, le plus souvent entre deux et trois ans, parfois plus tardivement (un cas décrit entre 8 et 14 ans). Un suivi au long cours de ces enfants est donc nécessaire (48, 133).

L'étude de Fowler (48) portant sur 307 enfants infectés par le CMV et asymptomatiques note une surdité neurosensorielle chez 22 enfants (7,2 %), bilatérale dans la moitié des cas, d'aggravation secondaire dans 11 cas et fluctuante dans 5 cas.

L'étude de Williamson (133) portant sur 59 enfants symptomatiques observe une surdité chez 9 enfants (15,2 %), d'aggravation secondaire dans 55,5 % des cas.

- microcéphalie (38) :

Elle peut persister, disparaître ou apparaître secondairement dans les infections symptomatiques. Dans l'étude de Stagno, elle représente 37 % des séquelles (extrêmes de 5 % à 70 % dans la littérature). (36, 48, 99, 115, 134)

Dans les infections asymptomatiques, 0 à 7 % des enfants développeront une microcéphalie (114,115).

- atteinte oculaire :

La chorioretinite est la principale des complications oculaires (14) survenant dans 14 à 22 % des formes symptomatiques (seule l'étude récente de Fowler ne retrouve que 6 % d'atteinte oculaire) et dans 0 à 2 % des formes asymptomatiques (25, 36, 48, 99, 114, 115).

Le CMV peut également entraîner une atrophie optique, une rétinite pigmentaire et un strabisme.

Les autres anomalies décrites sont plus rares et principalement observées dans les infections généralisées : microphthalmie, cataracte, calcifications et nécrose de la rétine, cécité.

- défauts dentaires :

Le CMV est responsable d'un défaut de l'émail dentaire qui atteint la première dentition.

Dans les formes symptomatiques, 27 % des enfants présenteraient une fragilisation de l'émail dentaire et une coloration jaunâtre des dents.

L'atteinte est moins sévère et plus rare (4 %) dans le groupe des enfants asymptomatiques à la naissance (115).

- retard mental :

Dans les formes symptomatiques, 41 à 61 % des enfants ont un quotient intellectuel (QI) inférieur à 70 (13 % dans l'étude de Fowler). (25, 37,99, 119,134)

Stagno, dans son étude, retrouve un retard mental chez 3,7 % des enfants asymptomatiques.

Ce retard mental semble corrélé à l'atteinte auditive (37).

- signes neurologiques :

De nombreuses atteintes neurologiques peuvent s'observer dans les infections congénitales à CMV symptomatiques : convulsions (5 à 23 %), hypotonie, parésie, paralysie (12,5 %), spasticité, retard des acquisitions psychomotrices (34 %). (28, 48, 119)

Ces signes neurologiques peuvent disparaître ou apparaître secondairement (37).

Ils sont plus rares dans les infections congénitales asymptomatiques (en moyenne 4 % de troubles moteurs et psychomoteurs).

- Williamson (134) rapporte une étude longitudinale de 17 patients symptomatiques, il a noté des troubles du langage chez 14 enfants ne pouvant être rattachés à une surdité chez trois d'entre-eux.
- une hyperactivité, une impulsivité (114, 122) et une diminution de la perception douloureuse ont également été décrits (122).

## **VI - PRONOSTIC**

Il est actuellement difficile de préciser le devenir à long terme des enfants infectés par le CMV en dehors des atteintes généralisées, comme il est également difficile de définir en anténatal les enfants qui seront symptomatiques à la naissance et ceux qui développeront des séquelles.

Cependant au travers des différentes études, certains éléments nous permettent de mieux orienter le pronostic.

### **VI.1 - CLINIQUES**

Les nouveau-nés avec une atteinte du système réticulo-endothélial (pétéchies, ictère, hépatosplénomégalie, thrombopénie) ont un meilleur pronostic par rapport aux enfants qui présentent des signes neurologiques en période néonatale (30 % de séquelles dans le premier groupe et 73 % dans le deuxième). (71, 108)

Les éléments de mauvais pronostic sont l'existence d'une microcéphalie, de signes neurologiques et d'une chorioretinite la première année (36).

La présence d'anomalies au scanner cérébral semble également liée à un mauvais pronostic. Dans une étude récente, 90 % des enfants symptomatiques avec un scanner anormal ont développé des séquelles contre 29 % en présence d'un scanner normal (72 % de surdité et 59% de retard mental dans le premier groupe contre 29 % de surdité et 5,9 % d'atteinte intellectuelle dans le deuxième groupe). (25)

Dans sa série Williamson (133) retrouve une plus grande fréquence d'atteinte auditive en présence d'anomalies cérébrales (16 anomalies cérébrales sur 56 scanners cérébraux réalisés à des enfants viruriques asymptomatiques).

Bien que les études soient parfois contradictoires, il semblerait que le risque de retard mental soit quasi nul chez les enfants asymptomatiques ne présentant pas un déficit de l'audition (37, 115). De même, en l'absence de signes neurologiques, le CMV n'apparaît pas avoir un effet spécifique sur le développement intellectuel (100, 114, 134).

De plus, il semblerait que les enfants normaux à un an, n'ont pas un risque supérieur par rapport à la population générale de développer des séquelles neurologiques ou intellectuelles (71).

## **VI .2 - BIOLOGIQUES**

Griffiths et Pass ont observé des titres plus élevés d'IgM chez les enfants symptomatiques (63, 99).

Barbi dans sa courte série retrouve une antigénémie positive chez tous les enfants symptomatiques et chez 57 % des enfants asymptomatiques sans que la charge virale ou la persistance de la virémie ne soit en rapport avec l'intensité des signes cliniques. Par contre tous les enfants symptomatiques à la naissance avec une virémie et une antigénémie positive ont développé des séquelles (19).

La détection du DNA viral par PCR dans le liquide céphalo-rachidien des enfants symptomatiques serait un élément de mauvais pronostic neurologique (15).

## VII - TRAITEMENT

### VII.1 - LE GANCICLOVIR

#### VII.1.1 - GANCICLOVIR et GROSSESSE

- un effet tératogène a été décrit chez le lapin et la souris : fente palatine, microphthalmie, hydrocéphalie, atteinte rénale.
- des effets sur les organes génitaux des nouveau-nés mâles exposés in utero ont été rapportés.

#### VII.1.2 - GANCICLOVIR ET NOUVEAU-NE

- le traitement des nouveau-nés infectés par le CMV pourrait reposer sur le Ganciclovir.
  - deux études (93, 132) retrouvent des résultats encourageants sur le devenir des enfants sérieusement atteints à la naissance et traités par le Ganciclovir.
- Mais d'autres études sont nécessaires afin de préciser les doses à administrer, la durée du traitement et d'évaluer les séquelles à distance en fonction du tableau clinique initial.

### VII.2 - LA VACCINATION (20)

La meilleure prévention de l'infection néonatale serait la vaccination des femmes séronégatives en âge de procréer.

Les premiers essais cliniques ont été réalisés à partir de vaccins vivants atténués (AD 169 et Towne 125). Mais, cette vaccination n'empêche pas les réinfections. De plus, la persistance du virus dans l'organisme entraîne un risque de réactivation et un risque oncogène potentiel. Ce type de vaccin a donc été abandonné.

Actuellement, la recherche s'oriente vers des vaccins issus du génie génétique.

**TABLEAU A**

**SIGNES CLINIQUES ET BIOLOGIQUES**

*(observés chez 106 nouveaux nés présentant une infection congénitale à CMV)*

**Etude Boppana 92**

<b>SIGNES CLINIQUES</b>		
- PREMATURITE	34%	(36/106)
- HYPOTROPHIE	50%	(53/106)
- PETECHIES	76%	(80/106)
- ICTERE	67%	(69/103)
- HSM	60%	(63/105)
- PURPURA	13%	(14/105)

<b>SIGNES NEUROLOGIQUES</b>		
- nouveau né présentant un ou plusieurs des signes suivants :	68%	(72/106)
- Microcéphalie	53%	(54/102)
- Somnolence / Hypotonie	27%	(28/104)
- Mauvaise succion	19%	(20/103)
- Convulsions	7%	(7/105)
- Calcifications intracérébrales	55%	(11/20)

<b>SIGNES BIOLOGIQUES</b>		
- Elévation des transaminases	83%	(46/58)
- Thrombopénie < à 100000	77%	(62/81)
- Thrombopénie < à 50000	53%	(43/81)
- Bilirubine Directe > à 20mg/l	81%	(55/68)
- Bilirubine Directe > à 40mg/l	69%	(47/68)
- Hyperprotéinorachie > à 1,2g/l	46%	(24/52)

**TABLEAU B**

**SEQUELLES OBSERVEES  
APRES INFECTION CONGENITALE A CMV**

**Etude Stagno 95**

SEQUELLES	FORMES	
	SYMPTOMATIQUES	ASYMPTOMATIQUES
- SURDITE	58%	7,4%
- SURDITE BILATERALE	37%	2,7%
- SURDITE MODEREE ou PROFONDE	27%	1,7%
- CHORIORETINTE	20,4%	2,5%
- QI < 70	55%	3,7%
- MICROCEPHALIE, CONVULSIONS ou PARALYSIE	51,9%	2,7%
- MICROCEPHALIE	37,5%	1,8%
- CONVULSIONS	23,1%	0,9%
- PARESIE ou PARALYSIE	12,5%	0%

**DEPISTAGE  
SYSTEMATIQUE DES  
SEROCONVERSIONS  
MATERNELLES A CMV  
EN COURS DE GROSSESSE**  
*Etude Personnelle*

## **I - INTRODUCTION**

L'élaboration d'un programme de dépistage des séroconversions maternelles à CMV en cours de grossesse et d'un suivi obstétrico-pédiatrique est née de la volonté de répondre à de nombreuses questions concernant le CMV.

En effet, bien que l'infection congénitale soit un problème de santé publique, les modalités de prise en charge et les possibilités de prévention, de dépistage et de diagnostic du CMV ne sont pas encore établies.

## **II - MATERIEL ET METHODE**

Il s'agit d'une étude prospective et multicentrique qui a débutée en 1994, date à laquelle, a été élaboré un protocole commun de suivi systématique des séroconversions maternelles en cours de grossesse.

Cinq centres ont participé à cette étude : les CHU de Caen (dépistage instauré depuis 1992), de Clamart, de Limoges, de saint Vincent de Paul et l'Institut de Puériculture de Paris.

Le dépistage des séroconversions maternelles à CMV a été proposé à toutes les femmes enceintes suivies dans ces différentes maternités. Seules celles ayant donné leur consentement éclairé ont été incluses dans l'étude.

Nous avons répertorié dans cette étude toutes les séroconversions maternelles à CMV qui ont été dépistées de 1994 (1992 au CHU de Caen) à juin 1998.

Le protocole de suivi systématique est le suivant (cf figure 2) :

- Dépistage des séroconversions en cours de grossesse

- ⇒ sérologie maternelle à la première consultation (recherche d'IgG anti-CMV).
- ⇒ si cette première sérologie est positive, recherche d'IgM anti-CMV.
- ⇒ si les IgM sont négatives, la patiente est considérée comme immunisée et la surveillance est abandonnée.
- ⇒ si les IgG et les IgM sont positives, une étude de l'avidité des IgG est réalisée pour tenter de dater la séroconversion maternelle.
- ⇒ si les IgG sont négatives, la patiente n'est pas immunisée. Initialement, une surveillance des IgG a été faite tous les mois, afin de dépister une éventuelle séroconversion. Au cours de l'étude le protocole a été modifié, seules deux sérologies de contrôle ont été réalisées à 6 mois et à 9 mois.

La détection des IgG anti-CMV a été faite par technique immunoenzymologique microparticulaire.

Les IgM anti-CMV ont été recherchées par immuno-capture.

- Diagnostic prénatal

En cas de séroconversion maternelle, nous réalisons une amniocentèse :

- ⇒ après vérification de la négativité de la virémie (culture et antigénémie) maternelle afin d'éviter une hypothétique contamination du fœtus lors de la ponction. Si celle-ci est positive, l'amniocentèse est retardée jusqu'à négativation (recherche hebdomadaire).
- ⇒ au moins 4 semaines après la date de la séroconversion maternelle et après 18 SA.
- ⇒ avec recherche de CMV dans le liquide par culture rapide et par amplification génique (PCR).

- Bilan pronostic

- ⇒ surveillance échographique mensuelle.
- ⇒ IRM axée sur le cerveau foetal en fin de grossesse.
- ⇒ une ponction de sang foetal est réalisée lorsque la viramnie est positive avec recherche d'IgM anti-CMV, de virus par culture et PCR et de signes aspécifiques d'infection foetale ( numération et formule sanguine, gamma-GT, lactate deshydrogénase, transaminases et phosphatases alcalines) Au cours de l'étude, la ponction de sang foetal a été progressivement abandonnée par la plupart des équipes. Les données apportées par l'analyse du sang foetal ne justifiant pas le risque pris pour le foetus.

- Examens à la naissance (après séroconversion maternelle quel que soit le résultat de l'amniocentèse)

- ⇒ recherche du CMV dans les urines par culture rapide (renouvelée dans les 48 heures si la première virurie est négative afin de diminuer le risque de faux négatifs). Elle est réalisée sur les urines prélevées les trois premiers jours de vie.
- ⇒ prélèvement de sang au cordon : NFS, plaquettes, bilan hépatique, recherche des IgM spécifiques et virémie.
- ⇒ échographie transfontanellaire (ETF) pendant le séjour en maternité
- ⇒ fond d'oeil (FO) et étude des otoémissions en période néonatale.
- ⇒ potentiels évoqués auditifs (PEA) dans les premiers mois de vie.

- Suivi des enfants

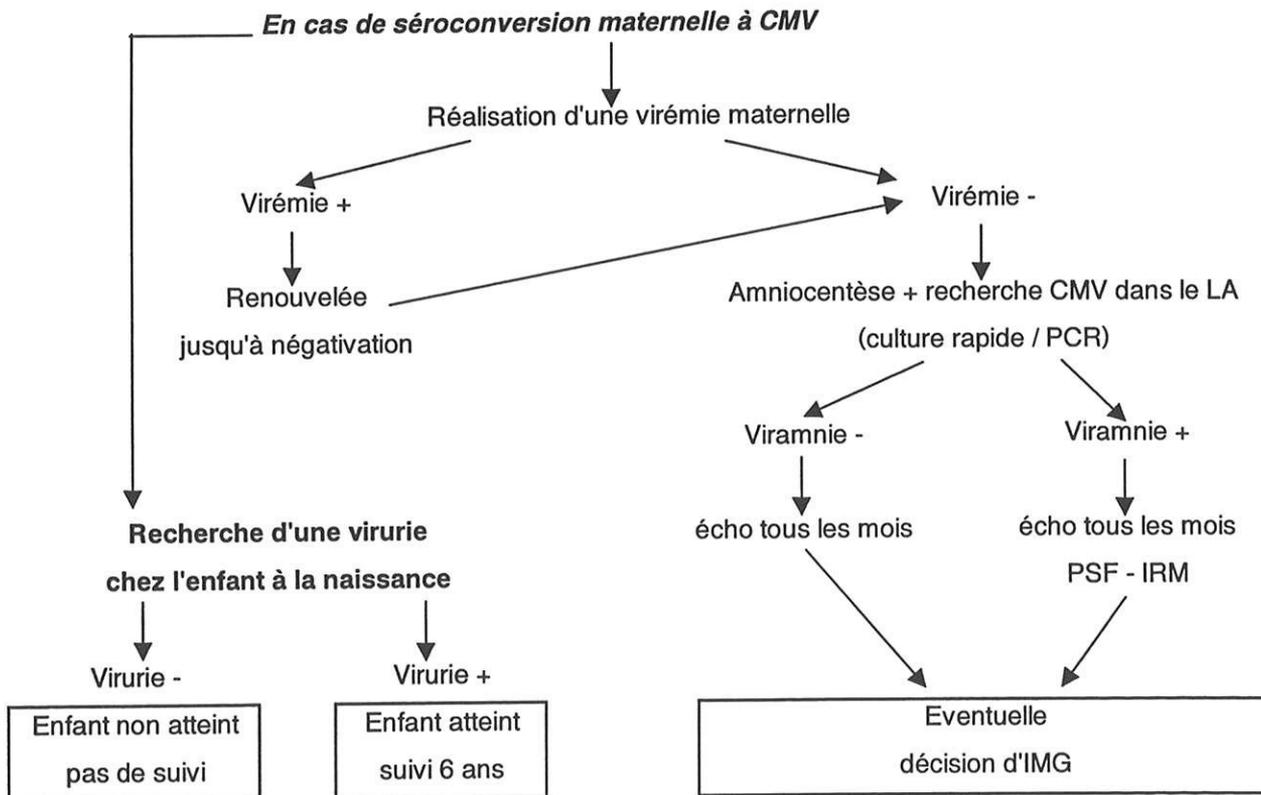
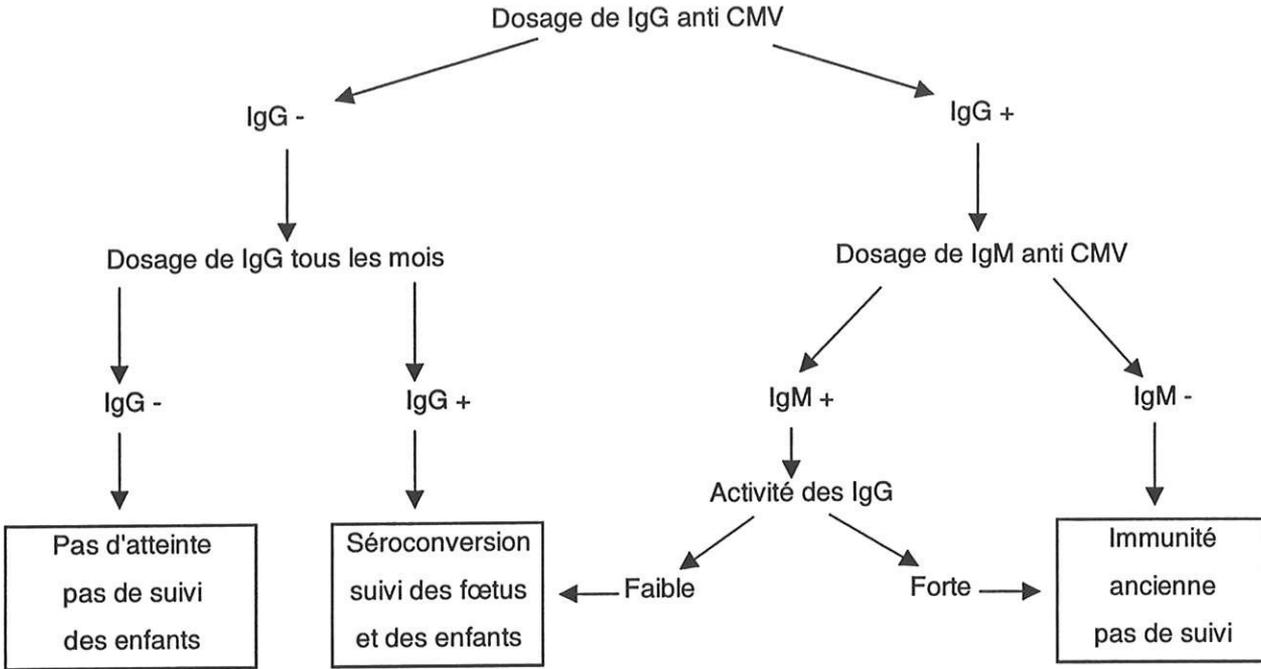
- ⇒ surveillance clinique jusqu'à six ans.
- ⇒ contrôle du fond d'oeil à 3 mois, 6 mois et 1 an.
- ⇒ contrôle des potentiels évoqués auditifs vers 6 mois, 1an et 2 ans.

Ce protocole a été soumis et accepté par le CPPRB (comité de protection des personnes dans la recherche biomédicale) du CHU de Caen. La patiente n'est incluse dans l'étude que si elle en accepte le principe et signe le formulaire de consentement.

FIGURE 2

LE PROTOCOLE COMMUN DE DEPISTAGE DES SCM A CMV

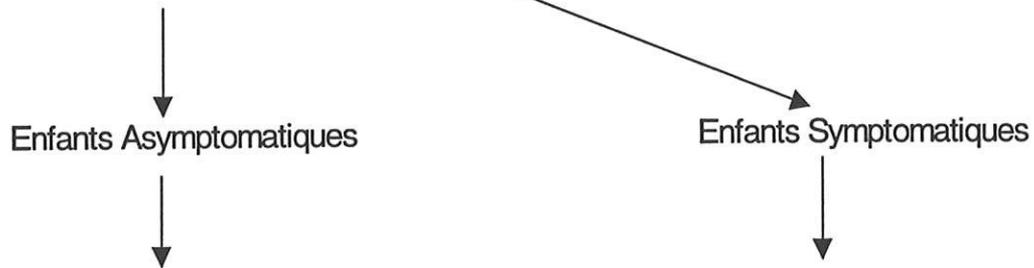
Lors de la première Cs d'une femme enceinte dans le service



## VIRURIE +

- Examen clinique à la recherche de signes d'atteinte à CMV
- Bilan sanguin : NFS / Plaquettes / Bilan hépatique  
Virémie / IgM spécifiques

- FO / ETF / OTOEMISSIONS (ou PEA)



Surveillance clinique régulière jusqu'à 6 ans  
Contrôle FO, à 3 mois, 6 mois et 1 an  
Contrôle de l'audition vers 6 mois, 1 an et 2 ans

### III - RESULTATS

De 1994 à 1998, 197 séroconversions maternelles (SCM) ont été colligées par les équipes participant au groupe CMV. Sur 169 dossiers exploitables, 144 SCM ont été découvertes par dépistage systématique et 25 sur signes d'appel (tableau I).

Les signes d'appel ayant motivé la recherche du CMV sont les suivants :

- symptomatologie maternelle (3 à Caen, 2 à Clamart, 6 à l'IPP, 1 à St-Vincent de Paul) :
  - ⇒ syndrome infectieux maternel (9).
  - ⇒ syndrome de Guillain et Barre (1).
  - ⇒ prurit généralisé (1).
  - ⇒ asthénie intense (1).
  
- symptomatologie foetale (2 à Clamart, 8 à l'IPP, 1 à Limoges) :
  - ⇒ signes échographiques (10).
  - ⇒ signes biologiques d'infection foetale sur une ponction de sang foetal réalisée après séroconversion toxoplasmique maternelle (1).
  
- symptomatologie néonatale (1 à Caen, 1 à St-Vincent de Paul) :
  - ⇒ syndrome infectieux du nouveau-né (2).

#### **III .1 - ANALYSE DES FACTEURS DE RISQUE DE CONTAMINATION**

- Sur 154 dossiers exploitables, une profession à risque de contamination par le CMV est retrouvée chez 71 mères ayant fait une séroconversion en cours de grossesse : 46,1 %.
- 76,5 % (124/162) des SCM se sont produites lors de la deuxième grossesse (un enfant vivant à la maison).
- Chez seulement 12,5 % (20/160) des mères, aucun de ces deux facteurs de risque n'a été observé, ( 6 fiches où les deux données sont manquantes et 4 fiches où une donnée n'est pas précisée et l'autre négative).

### **III .2 - PERIODE DE LA SEROCONVERSION MATERNELLE (tableau II)**

La date de la SCM en cours de grossesse a été recherchée en tenant compte du dernier sérum négatif et du premier sérum positif, une fourchette a ainsi été obtenue et la date de la SCM a été estimée au milieu de cette fourchette.

Dans le cadre du dépistage systématique, 80 séroconversions se sont produites au premier trimestre de la grossesse, 39 au second trimestre et 21 au troisième trimestre. Dans 4 cas, la date de la SCM n'a pu être précisée.

### **III .3 - DIAGNOSTIC PRENATAL**

Afin d'élargir l'étude, nous rapportons ici les résultats du diagnostic prénatal des SCM à CMV des enfants issus du dépistage systématique et des enfants dont l'infection a été diagnostiquée devant une symptomatologie maternelle, foetale ou néonatale.

#### **III .3.1 - ECHOGRAPHIE**

##### **III .3.1.1 - dépistage systématique**

Dans le groupe des SCM provenant du dépistage systématique (144 au total), la surveillance échographique a retrouvé des anomalies pouvant s'observer dans une infection à CMV chez 22 fœtus (et trois anomalies aspécifiques d'une infection à CMV: spina-bifida, laparoschisis, agénésie rénale gauche).

Parmi ces 22 fœtus, 8 enfants sont nés non viruriques, ce qui exclut une infection foetale à CMV malgré la présence de signes échographiques (36,36 %), 10 enfants étaient viruriques à la naissance (45,45 %) dont 4 enfants symptomatiques (18,18 %), et nous avons réalisé 4 interruptions médicales de grossesse (18,18 %).

Les échographies étaient normales chez 119 fœtus, 78 enfants sont nés non viruriques (65,54%), 37 enfants étaient viruriques à la naissance (31,09 %), dont 12 symptomatiques (10,08 %) et 4 grossesses ont été interrompues (3,36 %).

Les anomalies échographiques retrouvées sont les suivantes :

- chez les enfants non viruriques à la naissance :

⇒ un excès de liquide à 26 SA.

⇒ deux oligoamnios, un à 26 SA, l'autre à 32 SA.

⇒ deux grêles hyperéchogènes, à 32 SA et à 35 SA.

⇒ un fœtus porteur d'une dilatation ventriculaire bilatérale avec aspect hyperéchogène des pourtours ventriculaires, d'une hépatomégalie et d'un excès de liquide amniotique.

⇒ un RCIU majeur à 29 SA avec diminution des mouvements foetaux.

⇒ un retard de croissance intra-utérin associé à une ventriculomégalie bilatérale.

- chez les enfants viruriques à la naissance :

→ asymptomatiques à la naissance :

⇒ 4 grêles hyperéchogènes, un à 31 SA, un à 34 SA et deux à 36 SA. (2 PSF réalisées : normales)

⇒ une suspicion de RCIU à 27 SA et à 31 SA, non confirmée à 35 SA (PSF : augmentation du taux de gamma-GT).

⇒ une petite image dense thalamique à 28 SA.

→ symptomatiques à la naissance (tableau VI) :

⇒ une dilatation des carrefours ventriculaires (12 mm) associée à une hépatomégalie : enfant n°7.

⇒ une discrète asymétrie des hémisphères cérébelleux à 31 SA ; une hépatosplénomégalie et une dilatation des carrefours ventriculaires (14 mm) associée à 3 images hyperéchogènes punctiformes périventriculaires à 34 SA : enfant n°11.

⇒ une très discrète asymétrie des cornes ventriculaires postérieures et des cornes occipitales : enfant n°12.

⇒ un fœtus avec des biométries au 10<sup>ème</sup> percentile, un oligoamnios et un placenta grade III : enfant n°6.

• chez les fœtus dont la grossesse a été interrompue :

⇒ biométries au 10<sup>ème</sup> percentile (PSF normale).

⇒ biométries au 10<sup>ème</sup> percentile et image digestive hyperéchogène.

⇒ bipariétal au 10<sup>ème</sup> percentile à 22 SA, zone hyperéchogène périthalamique gauche à 31SA, dilatation ventriculaire bilatérale, calcifications thalamiques et kystes sous épendymaires à 32 SA (PSF normale).

⇒ retard de croissance intra-utérin, dilatation modérée triventriculaire et hyperéchogénicité périventriculaire, grêle hyperéchogène et hépatomégalie.

### **III .3 .1.2 - symptomatologie foetale**

11 séroconversions maternelles ont été découvertes devant une symptomatologie foetale.

Ces 11 fœtus présentaient des anomalies échographiques.

Trois enfants sont nés viruriques et symptomatiques à la naissance et huit interruptions médicales de grossesse (IMG) ont été réalisées.

Les anomalies échographiques retrouvées sont les suivantes :

- chez les trois enfants viruriques et symptomatiques à la naissance :

*( ) symptomatologie néonatale*

⇒ un RCIU associé à un oligoamnios, à un placenta de grade III à 30 SA ; à 31 SA apparition d'un grêle hyperéchogène.

*(hypotrophie, 1070g à 34SA ; anémie à 8g/dl ; leucopénie et thrombopénie ; enfant perdu de vue )*

⇒ un grêle hyperéchogène à 23 SA et à 26 SA ; une échographie normale à 32 SA ; un périmètre crânien au 5<sup>ème</sup> percentile à 34 SA.

*(ETF : lésions évoquant une vascularite avec image en trident par rapport aux noyaux gris ; développement normal à 1 mois)*

⇒ un retard de croissance intra-utérin sévère à 30 SA associé à un oligoamnios, à un reverse flow au Doppler ombilical et à une inversion des flux cérébraux.

*(hypotrophie, 770g à 30SA ; thrombopénie ; à 1 mois, examen neurologique satisfaisant et retard staturo-pondéral)*

- chez les huit IMG :

⇒ une dilatation ventriculaire bilatérale (17 mm) à 26 SA, avec un aspect hyperéchogène des pourtours ventriculaires, une hépatomégalie et un excès de liquide amniotique (PSF : augmentation des gamma-GT).

⇒ un RCIU, une microcéphalie, une dilatation ventriculaire associée à des calcifications intracrâniennes à 31 SA (PSF : élévation des gamma-GT).

⇒ un noyau dense hyperéchogène au niveau de la fosse iliaque gauche et un aspect légèrement hyperéchogène des pourtours ventriculaires cérébraux à 26 SA. A 27 SA apparition d'un iléus méconial avec des calcifications péritonéales (PSF : thrombopénie à 6000, légère anémie et élévation des gamma-GT).

⇒ anses intestinales hyperéchogènes, hydramnios et placentomégalie à 20 SA, anasarque à 21 SA.

- ⇒ hyperéchogénicité digestive à 25 SA associée à une mince lame d'épanchement péricardique et à un fémur inférieur au 3<sup>ème</sup> percentile.
- ⇒ nombreuses calcifications cérébrales périventriculaires et parenchymateuses à 36 SA, dilatation ventriculaire modérée, cloisonnement de la corne frontale gauche et hépatosplénomégalie (PSF : augmentation des gamma-GT).
- ⇒ grêle hyperéchogène, dolichocéphalie et diminution de la quantité de liquide amniotique à 23 SA (PSF : thrombopénie isolée à 43 000).
- ⇒ une dilatation bilatérale à 12 mm des carrefours ventriculaires et une hépatomégalie (PSF réalisée après séroconversion toxoplasmique : anémie à 10,3 g/dl et thrombopénie à 33 000 à 32 SA).

### III .3.1.3 - symptomatologie néonatale

- un probable syndrome transfuseur-transfusé sur une grossesse gémellaire monochoriale biamniotique avec mort fœtale in utero du premier jumeau et retard de croissance intra-utérin du deuxième jumeau. Le diagnostic de SCM à CMV a été fait rétrospectivement à la naissance de J2 devant un tableau d'infection généralisée à CMV. L'enfant est né par césarienne à 31 SA pour souffrance fœtale aïgue. A 18 mois, il présente un retard staturo-pondéral et psycho-moteur. La part de la prématurité et de l'infection est dans ce cas, difficile à établir.

#### **Au total (dépistage systématique et signes d'appel),**

- sur 132 échographies normales, 83 enfants sont nés non viruriques (62,87 %), 44 enfants étaient viruriques (33,33 %) dont 13 symptomatiques (9,84 %) et 5 IMG ont été réalisées (3,78 %).
- sur 34 échographies anormales, 14 enfants étaient viruriques (41,17 %) dont 8 symptomatiques (23,52 %) et 12 grossesses ont été interrompues (35,29 %). Chez 8 enfants, la virurie était négative ce qui exclue une infection du fœtus malgré la présence de signes échographiques.

### III .3.2 - AMNIOCENTESE

Nous avons réalisé 122 amniocentèses dans le cadre du dépistage systématique et sur signes d'appel avec recherche du CMV dans le liquide amniotique (LA).

Le prélèvement a été précédé d'un contrôle de la négativité de la virémie chez 63 patientes et différé chez 2 devant une virémie positive.

Nous avons retrouvé du CMV dans 39 LA par culture et/ou PCR (amniocentèse positive) et 83 amniocentèses ont été négatives (absence de CMV).

Sur les 39 amniocentèses positives, 21 enfants étaient viruriques à la naissance dont 6 présentaient des signes cliniques et/ou paracliniques, 1 enfant non virurique (1 faux positif de l'amniocentèse) à la naissance et nous avons réalisé 17 interruptions médicales de grossesse (IMG).

Sur les 83 amniocentèses négatives, 10 enfants étaient viruriques à la naissance dont un enfant symptomatique (10 faux négatifs de l'amniocentèse), 69 enfants non viruriques à la naissance, une IMG a été réalisée devant la découverte échographique d'un spina-bifida et nous avons constaté 3 morts foetales in utéro (MFIU).

Dans notre étude, en ne prenant pas en compte les IMG, la sensibilité de l'amniocentèse semble être de 67,7 %, la spécificité de 98,5 %, la valeur prédictive positive (VPP) de 95,4% et la valeur prédictive négative (VPN) de 87,3 %.

Une ponction de liquide amniotique a été responsable d'une fausse couche par chorioamniotite et une césarienne a été réalisée en urgence à 35 SA devant l'apparition de troubles du rythme cardiaque foetal après ponction.

### III .3.3 - PONCTION DE SANG FŒTAL

#### III .3 .3.1 - dépistage systématique

Dans le cadre du dépistage systématique, nous avons réalisé 14 ponctions de sang fœtal (PSF).

- Des IgM spécifiques ont été retrouvées dans 6 prélèvements, 5 enfants sont nés viruriques dont 2 symptomatiques (enfants n°2 et n°5) et une grossesse a été interrompue.
- Trois ponctions ne contenaient pas d'IgM spécifiques, 2 enfants sont nés viruriques dont un symptomatique (enfant n°11) et une interruption médicale de grossesse (IMG) a été réalisée.

Les résultats obtenus des PSF sont les suivants :

- chez les enfants viruriques asymptomatiques à la naissance :
  - ⇒ 4 enfants avaient une PSF normale sans signe aspécifique d'infection fœtale (2 échographies normales et 2 grêles hyperéchogènes).
  - ⇒ 2 enfants présentaient une élévation isolée du taux de gamma-GT (750 UI/L à 32SA ; 338UI/L à 30 SA). Les échographies anténatales étaient normales chez un enfant; chez le deuxième, il a été noté une suspicion de RCIU à 27 SA et à 31 SA , non confirmée à 35SA.
- chez les enfants viruriques symptomatiques à la naissance :
  - ⇒ la numération globulaire était normale chez un enfant (bilan hépatique non réalisé) : enfant n°5.
  - ⇒ un enfant présentait une légère anémie (Hb à 10,7g/dl à 31 SA, bilan hépatique non fait) : enfant n°11.
  - ⇒ un troisième enfant une thrombopénie à 104 000 à 23 SA avec une élévation modérée du taux de gamma-GT : enfant n°2.

- chez les IMG :

⇒ deux PSF normales ( IMG sur anomalies échographiques).

⇒ une thrombopénie à 117 000 à 23 SA.

⇒ une anémie (Hb à 6,8 g/dl), une thrombopénie (plaquettes à 137 000) et une augmentation des gamma-GT (145 UI/L) à 20 SA.

⇒ une thrombopénie (90 000 plaquettes) et une augmentation des gamma-GT (134 UI/L) à 23SA.

Chez ces trois derniers foetus, l'échographie n'a pas retrouvé de signe en faveur d'une infection à CMV.

- Au total :

⇒ 7 PSF sans signe aspécifique d'infection foetale, 5 enfants sont nés viruriques dont 1 symptomatique (enfant n°5) et 2 grossesses ont été interrompues sur anomalies échographiques.

⇒ 2 PSF avec une augmentation isolée des gamma-GT, les deux enfants sont nés viruriques sans signes clinique et/ou paraclinique.

⇒ 2 PSF avec une anomalie de la numération globulaire (bilan hépatique non fait), 1 enfant est né virurique symptomatique (enfant n°11) et une IMG a été réalisée.

⇒ 3 anomalies de la numération globulaire associées à une élévation des gamma-GT, 2 grossesses ont été interrompues et un enfant est né virurique symptomatique ( enfant n°2).

Dans le cadre du dépistage des enfants symptomatiques, la ponction du sang foetal a une sensibilité de 50 %, une spécificité de 80 %, une valeur prédictive positive de 50 % et une valeur prédictive négative de 80 % ( IMG non comptabilisées).

### III .3.3.2 -symptomatologie foetale

Six ponctions de sang foetal ont été réalisées sur les 11 SCM découvertes devant une symptomatologie foetale :

La présence d'IgM spécifiques a été recherchée et observée sur 3 prélèvements.

Les anomalies suivantes ont été observées :

- thrombopénie isolée (43000) à 23 SA.
- anémie (10,3g/dl) et thrombopénie (33 000) à 32 SA.
- thrombopénie (6000), légère anémie (11.1 g/dl ) et augmentation des gamma-GT (270 UI/L) à 27 SA.
- 3 PSF avec une élévation isolée des gamma-GT (211 UI/L à 26 SA ; 288 UI/L à 32 SA ; 324 UI/L à 36 SA)

Ces six grossesses ont été interrompues.

### III .3.3.3 - symptomatologie maternelle

Sur les 12 SCM découvertes devant une symptomatologie maternelle, nous avons réalisé 6 PSF.

La recherche d'Ig M spécifiques a été faite sur trois prélèvements, deux positifs et un négatif, les trois enfants étaient viruriques à la naissance.

Les 6 prélèvements n'ont pas retrouvé de signe aspécifique d'infection foetale, 5 enfants sont nés viruriques dont un symptomatique (échographies anténatales normales) et une grossesse a été interrompue (échographies normales).

L'enfant symptomatique présentait une atteinte du système réticulo-endothélial avec hépatosplénomégalie et ictère à la naissance. La marche a été acquise tardivement à 26 mois. A 3 ans, cet enfant avait un développement psychomoteur et une audition normaux.

**Au total ( dépistage systématique et signes d'appel), sur 25 PSF réalisées, nous avons constaté :**

⇒ 13 PSF normales : 10 enfants viruriques (2 symptomatiques) et 3 IMG.

⇒ 4 anomalies de la numération globulaire sanguine : un enfant virurique symptomatique et 3 IMG.

⇒ 4 anomalies de la numération globulaire associées à une élévation des gamma-GT : un enfant virurique symptomatique et 3 IMG.

⇒ 5 PSF avec une augmentation isolée des gamma-GT : 2 enfants viruriques asymptomatiques et 3 IMG.

### **III .4 - EVOLUTION DES GROSSESSES ( Tableau III )**

Sur les 144 SCM issues du dépistage systématique, 133 enfants sont nés vivants, 9 grossesses ont été interrompues et 2 foetus sont morts in utéro.

#### **III .4 .1 - morts foetales in utéro (MFIU)**

- fausse couche à 23 SA par chorioamniotite après amniocentèse.
- MFIU à 25 SA dans un contexte de RCIU majeur, oligoamnios, reverse-flow au Doppler ombilical et altération des flux cérébraux. Par la suite, la patiente a eu trois autres grossesses compliquées d'une MFIU inexplicée.

#### **III .4 .2 - interruptions médicales de grossesse (IMG)**

- une IMG pour spina-bifida.

- 4 IMG pour anomalies échographiques et viramnie positive :

⇒ Echographie : " biométries au 10<sup>ème</sup> percentile"

PSF : normale.

Autopsie : présence de CMV en culture et PCR. Absence de lésion macroscopique.

⇒ Echographie : biométries au 10<sup>ème</sup> percentile et image digestive hyperéchogène.

PSF : non faite.

Autopsie : infection à CMV généralisée, avec CMV positif en culture et PCR.

Présence d'une cellule à inclusion au niveau cérébral. Absence de lésions macroscopiques.

⇒ Echographie : bipariétal au 10<sup>ème</sup> percentile à 22 SA ; zone hyperéchogène périthalamique gauche à 31 SA ; dilatation ventriculaire bilatérale, calcifications thalamiques et kystes sous épendymaires à 32 SA

PSF : normale.

Autopsie : CMV positif en culture et PCR, hépatosplénomégalie, dilatation ventriculaire modérée, kystisation diffuse de la zone germinative, une zone de nécrose calcifiée. Absence de cellule à inclusion au niveau cérébral.

⇒ Echographie : RCIU, dilatation modérée triventriculaire et hyperéchogénicité périventriculaire, grêle hyperéchogène et hépatomégalie

PSF : normale.

Autopsie : absence de CMV en culture et PCR, absence de lésions microscopiques et macroscopiques.

- 3 IMG devant des anomalies de la ponction de sang foetal et viramnie positive (échographies normales) :

⇒ PSF : thrombopénie à 117 000 à 23 SA.

Autopsie : présence d'une ascite dans laquelle le CMV a été retrouvé en PCR. CMV positif en culture dans les poumons.

⇒ PSF : une anémie (Hb à 6,8 g/dl), une thrombopénie (137 000), et une augmentation des gamma-GT (145 UI/L) à 20 SA.

Autopsie : CMV positif en culture et PCR au niveau de la thyroïde, des poumons, du foie et du pancréas. Absence de CMV au niveau cérébral. Réaction inflammatoire du foie et du placenta. Hypertélorisme et microrétrognatisme.

⇒ PSF : une thrombopénie (90 000) et une augmentation des gamma-GT (134 UI/L) à 23SA.

Autopsie : CMV positif en PCR et négatif en culture. Absence de lésion macroscopique et microscopique.

- 1 IMG pour angoisse maternelle devant une virémie positive. A l'autopsie, il a été retrouvé du CMV en culture et en PCR au niveau du foie, des reins et du cerveau, sans lésions microscopique, ni macroscopique.

### **III .5 - RESULTATS DU BILAN NEONATAL (Tableau III)**

#### **III .5 .1 - virurie**

Sur 133 enfants nés vivants, 47 enfants étaient viruriques (35,34 %) et 86 non viruriques (64,66 %) à la naissance.

#### **III .5 .2 - IgM spécifiques (prélèvement au cordon)**

Les IgM spécifiques ont été recherchées chez 30 enfants viruriques et retrouvés chez 19 dont 7 nouveau-nés symptomatiques (enfants n°2 , 4, 6, 9, 13, 14, 15).

### III .5 .3 - terme, poids (P), taille (T) et périmètre crânien (PC) (dépistage systématique plus signes d'appel)

L'analyse statistique de ces paramètres retrouve une différence significative de terme ( $p < 0,005$ ; écart moyen : 1 semaine) et de poids ( $p < 0,005$ ; écart moyen : 289 grammes) entre les enfants nés viruriques et les enfants non viruriques.

Cette différence de poids ne s'observe plus, après ajustement du poids de naissance sur l'âge gestationnel à l'accouchement.

Par contre, on ne note pas de différence significative de taille et de périmètre crânien entre les enfants viruriques et non viruriques.

### III .5 .4 - symptomatologie néonatale (dépistage systématique)

Nous avons constaté des signes cliniques et/ou paracliniques chez 16 enfants viruriques .  
(cf tableau IV)

- signes cliniques observés :

⇒ 6 enfants hypotrophes (2 840g à 41 SA ; 2 720g , 2 610g et 2 540g à 39 SA ; 2 580g à 38 SA ; 1 340g à 33 SA) dont 1 présentant des anomalies de l'échographie trans-fontanelle (enfant n°3) et 2 thrombopéniques (enfants n°5 et n°6).

⇒ 1 enfant porteur d'un petit ictère à la naissance et présentant des accès de cyanose : enfant n°10.

- signes biologiques :

⇒ 2 virémies positives à CMV (sur 14 recherchées) chez un enfant présentant des anomalies de l'ETF à la naissance (enfant n°12) et chez un enfant hypotrophe et thrombopénique (enfant n°5).

4 enfants symptomatiques avaient une virémie négative : 3 enfants porteurs d'anomalies de l'ETF (enfants n°2,13 et 14) et un enfant hypotrophe et thrombopénique (enfant n°6).

⇒ 3 thrombopénies à 82 000 et à 105 000 plaquettes/ $\mu$ l (sur 37 bilans sanguins réalisés) : enfants n°4, n°5 et n°6.

- anomalies de l'échographie transfontanellaire (ETF) chez 9 nouveau-nés, dont 8 non diagnostiquées en anténatal (enfants n°1, 2, 3, 11, 12, 13, 14, 15, 16) :

⇒ une calcification de 4 mm thalamique postérieure droite associée à une lacune de 4 mm au niveau du plexus choroïde gauche : enfant n°1.

⇒ images hyperéchogènes en candélabre des vaisseaux thalamo-striés, images kystiques sous épendymaires bilatérales et petite hypotonie ventriculaire gauche : enfant n°2.

⇒ calcifications parenchymateuses : enfant n°3.

⇒ calcification frontale gauche et zone de germinolyse droite de 12 mm : enfant n°11.

⇒ zone de germinolyse gauche : enfant n°12.

⇒ petite zone de germinolyse droite (+ FO douteux) : enfant n°13.

⇒ aspect discrètement hyperéchogène de la substance périventriculaire : enfant n°14.

⇒ image kystique de 7-8 mm, bombant dans la lumière de la corne frontale gauche : enfant n°15.

⇒ petites calcifications au niveau des noyaux gris centraux et des hémisphères cérébraux. (plus troubles mineurs de l'audition) : enfant n°16.

- un FO anormal (sur 44) :

⇒ zone douteuse peu pigmentée sur la rétine intermédiaire (contrôle non fait à distance) : enfant n°13.

- audition (13 étudiées dans un délai de un mois) :

⇒ audition sub-normale chez un enfant. Le contrôle des PEA à 7 mois retrouve une légère immaturité dans le tronc cérébral, en régression par rapport à l'examen initial : enfant n°16.

⇒ une non réponse unilatérale aux otoémissions réalisées à une semaine de vie ; le contrôle à distance retrouvait une audition normale : enfant n°14.

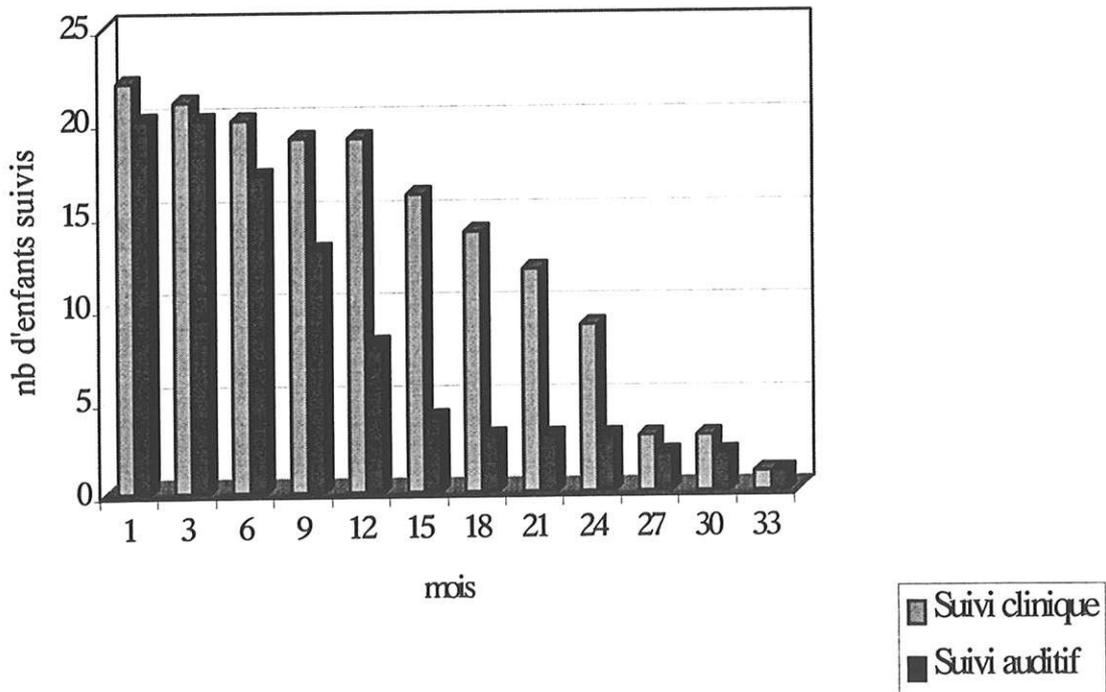
### III .6 - DEVENIR DES ENFANTS

#### III .6 .1 - viruriques asymptomatiques à la naissance (31 enfants)

⇒ 7 enfants ont été perdus de vue et les 24 restants ont eu un développement normal (suivi moyen de 39 mois ; extrêmes 1 mois - 6 ans).

⇒ un contrôle de l'audition après l'âge d'un mois a été effectué chez 21 enfants (suivi moyen de 13 mois ; extrêmes 2 mois - 6 ans). Une seule anomalie a été constatée, il s'agissait de troubles mineurs de la conduction à 2 mois (*échographies anténatales normales*).

#### *Suivi des enfants viruriques asymptomatiques à la naissance*

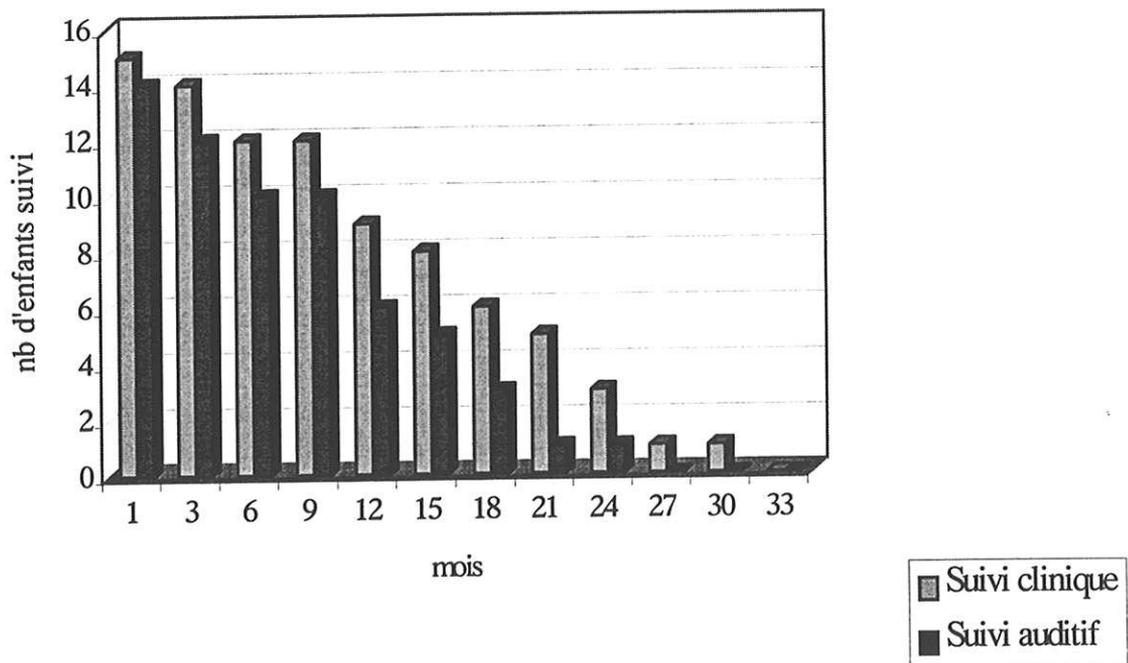


### III .6 .2 - viruriques symptomatiques à la naissance (16 enfants)

- examen clinique et développement psychomoteur normaux chez 11 enfants :
  - ⇒ 7 enfants avec des anomalies de l'ETF en période néonatale (suivi moyen de 11 mois et 8 jours ; extrêmes de 1 mois - 24 mois) : enfants n°1, 11, 12, 13, 14, 15, 16.
  - ⇒ 1 enfant présentant initialement une hypotrophie et des anomalies de l'ETF (suivi à 9 mois) : enfant n°3.
  - ⇒ 1 enfant thrombopénique (suivi à 22 mois) : enfant n°4.
  - ⇒ 2 enfants hypotrophes (suivi à 2 mois et 14 mois) : enfants n°8 et n°9.
  
- 4 enfants ont présenté des petits signes cliniques ayant régressé secondairement :
  - ⇒ plusieurs épisodes de petits mouvements saccadés à 4 mois ; un léger ralentissement des acquisitions psychomotrices à 11 mois, puis un développement psychomoteur normal à 13 mois chez un enfant traité par Ganciclovir trois semaines et présentant initialement des anomalies importantes de l'ETF (images en candélabre, images kystiques bilatérales sous épendymaires) : enfant n°2.
  - ⇒ trois poussées de fièvre inexpliquées à trois mois chez un enfant hypotrophe et thrombopénique à la naissance ; un retard moteur modéré avec cassure de la courbe de poids à neuf mois ; développement psychomoteur normal à deux ans : enfant n°5.)
  - ⇒ hépatomégalie et cytolyse hépatique transitoire à trois mois chez un nouveau-né hypotrophe. Au delà, examen clinique et développement psychomoteur normaux. (suivi à 18 mois) : enfant n°7
  - ⇒ retard des acquisitions motrices à neuf mois (station assise impossible) et hypoacousie de transmission (ictère et accès de cyanose à la naissance) ; développement psychomoteur et audition normaux à deux ans : enfant n°10.

- suivi non précisé chez un enfant (refus des parents) : enfant n°6.
  - 12 études de l'audition ont été réalisées au delà des un mois et deux anomalies ont été retrouvées (suivi moyen de 12 mois ; extrêmes 2 mois- 24 mois) :
- ⇒ persistance de troubles mineurs de l'audition à 7 mois (PEA : légère immaturité dans le tronc cérébral), en régression par rapport aux troubles observés à 1 mois : enfant n°16.
- ⇒ hypoacousie de transmission à 9 mois ; audition normale à deux ans : enfant n°10.

### *Suivi des enfants viruriques symptomatiques à la naissance*



### **III .7 - ANALYSE DES RESULTATS EN FONCTION DE LA DATE DE SEROCONVERSION MATERNELLE ( cf tableau V)** (dépistage systématique)

- 80 séroconversions maternelles se sont produites au premier trimestre de la grossesse, 21 enfants sont nés viruriques (26,25 %), 48 non viruriques (60 %), 9 interruptions médicales de grossesse ont été réalisées et 2 foetus sont morts in utero.  
7 enfants présentaient une infection congénitale symptomatique à CMV (8,75 %) :
  - ⇒ 5 anomalies de l'ETF (enfants n°2, 11, 13, 15 et 16).
  - ⇒ 1 hypotrophie isolée (enfant n°9).
  - ⇒ 1 hypotrophie associée à une thrombopénie (enfant n°5) .
- Au deuxième trimestre de la grossesse, nous avons constaté 39 séroconversions maternelles.  
14 enfants sont nés viruriques (35,89 %) et 25 enfants non viruriques (64,10 %).  
2 enfants étaient symptomatiques à la naissance (5,12 %) :
  - ⇒ 1 anomalie de l'ETF (enfant n°14) .
  - ⇒ 1 hypotrophie associée à une thrombopénie (enfant n°6).
- 21 séroconversions se sont produites au troisième trimestre de la grossesse.  
10 enfants (47,6 %) étaient viruriques à la naissance et 11 (52,38 %) non viruriques .  
6 enfants sont nés symptomatiques (28,57 %) :
  - ⇒ 2 hypotrophies (enfants n°7 et n°8).
  - ⇒ 1 thrombopénie (enfant n°4).
  - ⇒ 2 anomalies de l'ETF (enfants n°1 et n°12).
  - ⇒ 1 anomalie de l'ETF associée à une hypotrophie (enfant n°3).
- Trois enfants sur quatre ayant présenté des signes cliniques transitoires sont nés après une séroconversion maternelle du premier trimestre de la grossesse.

### **III .8 - CORRELATION ANTENATALE ET POST-NATALE ?**

#### **III .8.1- ECHOGRAPHIE ANTENATALE et SYMPTOMATOLOGIE NEONATALE**

Dans notre étude, 4 enfants symptomatiques à la naissance présentaient des anomalies échographiques anténatales (enfants n°6, 7, 11 et 12) :

- On note une corrélation entre les signes néonataux et le suivi échographique chez trois enfants :
  - ⇒ enfant n°6 : dilatation des carrefours ventriculaires cérébraux et du troisième ventricule, trois images hyperéchogènes punctiformes périventriculaires et une hépatosplénomégalie à 34SA.  
Nouveau-né : calcification frontale gauche et zone de germinolyse droite.
  - ⇒ enfant n°11 : biométries au 10<sup>ème</sup> percentile, oligoamnios et insuffisance placentaire.  
Nouveau-né : hypotrophie.
  - ⇒ enfant n°12 : asymétrie des cornes ventriculaires postérieures et des cornes occipitales à 32SA.  
Nouveau-né : petite zone de germinolyse gauche à l'ETF.
- Une dilatation modérée des carrefours ventriculaires à 12 mm au troisième trimestre de la grossesse n'a pas été constatée à la naissance, l'enfant présentait une hypotrophie isolée : enfant n°7.
- Deux hépatomégalies diagnostiquées en anténatal n'ont pas été retrouvées chez les nouveau-nés : enfants n°7 et n°11.

- Chez 12 enfants symptomatiques à la naissance, la surveillance échographique fœtale n'a pas dépisté de signes anormaux :
  - ⇒ Sept enfants porteurs d'anomalies de l'ETF n'ont pas été diagnostiqués en anténatal : enfants n°1, 2, 3, 13, 14, 15 et 16.
  - ⇒ Les biométries fœtales étaient concordantes chez cinq enfants nés hypotrophes : enfants n°3, 5, 7, 8 et 9.
- Chez 6 enfants viruriques et asymptomatiques à la naissance, des anomalies de l'échographie anténatale ont été constatées :

Parmi ces 6 anomalies, on note 4 grêles hyperéchogènes, une suspicion de RCIU non confirmée et une petite image dense thalamique. Cette dernière ne paraissait pas spécifique d'une infection à CMV.

En ne prenant pas en compte ces deux derniers cas, on constate que tous les enfants viramniques porteurs d'anomalies échographiques, exceptés ceux avec un grêle hyperéchogène, sont symptomatiques à la naissance (en considérant les anomalies de l'ETF).

### III.8.2 - ECHOGRAPHIE ANTENATALE et EVOLUTION POST- NATALE

- Parmi les 37 enfants viruriques à la naissance (symptomatiques et asymptomatiques) sans anomalie échographique anténatale :
  - ⇒ 6 enfants ont été perdus de vue.
  - ⇒ 28 enfants ont eu un développement normal.
  - ⇒ 3 enfants ont eu une évolution transitoirement défavorable (enfants n°2, 5 et 10) (suivi moyen 15 mois ; extrêmes 1mois - 33 mois).
  - ⇒ 26 enfants ont bénéficié d'un contrôle de l'audition (suivi moyen 11 mois ; extrêmes 1 mois - 33 mois) ; 3 anomalies mineures ont été observées (enfants n°10, 14 et 16).

- Parmi les 4 enfants porteurs d'anomalies de l'imagerie anténatale et symptomatiques à la naissance,
  - ⇒ 1 enfant a été perdu de vue : enfant n°6.
  - ⇒ 2 ont eu une évolution normale (suivi à 1 mois et 9 mois) : enfants n°11 et n°12.
  - ⇒ 1 enfant a eu une évolution transitoirement défavorable. (suivi à 18 mois) : enfant n°7.
  - ⇒ 3 contrôles de l'audition ont été réalisés, aucune anomalie n'a été constatée.
- Les 4 enfants porteurs d'un grêle hyperéchogène et asymptomatiques à la naissance n'ont pas dans les limites du suivi (en moyenne 24 mois ; extrêmes 23 mois - 30 mois / étude de l'audition : en moyenne 6 mois ; extrêmes 5 mois - 7 mois ) développé de séquelles.

### III.8.3 - PONCTION DE SANG FŒTAL et SYMPTOMATOLOGIE NEONATALE

- Dans notre série, 4 grossesses avec anomalies de la PSF n'ont pas été interrompues :
  - ⇒ deux enfants présentaient une élévation isolée des gamma-GT, le bilan sanguin était normal à la naissance et les deux enfants étaient asymptomatiques (suivi à 21mois).
  - ⇒ les deux enfants avec des anomalies de la numération globulaire étaient symptomatiques à la naissance. Ces deux nouveau-nés présentaient des anomalies de l'ETF; par contre, le bilan sanguin était normal (enfants n°2 et n°11). Un enfant a eu une évolution transitoirement défavorable (enfant n°2).
- 5 grossesses avec PSF normale ont été menées à terme, un seul enfant est né symptomatique.  
Ce nouveau-né était hypotrophe et thrombopénique (82 000 plaquettes) et l'évolution a été transitoirement défavorable (enfant n°5).
- On constate, chez ces cinq enfants, une absence de corrélation entre les données anténatales de la ponction de sang fœtal et les résultats du bilan sanguin postnatal.

## TABLEAU I

### REPARTITION DES DOSSIERS

*(en fonction des maternités et du mode de découverte des SCM)*

CHU	NOMBRE DE FICHES	DEPISTAGE SYSTEMATIQUE	SYMPTOMATOLOGIE		
			MATERNELLE	FOETALE	NEONATALE
CAEN	44	40	3	0	1
CLAMART	40	36	2	2	0
IPP	19	5	6	8	0
LIMOGES	14	13	0	1	0
ST. VINCENT	52	50	1	0	1
<b>TOTAL</b>	<b>169</b>	<b>144</b>	<b>12</b>	<b>11</b>	<b>2</b>

**TABLEAU II**

**PERIODE DE LA SEROCONVERSION MATERNELLE**

	<b>1<sup>er</sup> TRIMESTRE</b>	<b>2<sup>ème</sup> TRIMESTRE</b>	<b>3<sup>ème</sup> TRIMESTRE</b>	<b>?</b>
<b>DEPISTAGE SYSTEMATIQUE</b>	<b>80</b>	<b>39</b>	<b>21</b>	<b>4</b>
<b>SYMPTOMATOLOGIE MATERNELLE</b>	<b>7</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>2</b>
<b>SYMPTOMATOLOGIE FOETALE</b>	<b>7</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>3</b>
<b>SYMPTOMATOLOGIE NEONATALE</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>1</b>

**TABLEAU III**

**EVOLUTION DES GROSSESSES**  
*(après séroconversion maternelle à cytomégalovirus)*

<b>MODE DE DECOUVERTE</b>	<b>VIRURIE +</b>	<b>VIRURIE -</b>	<b>IMG</b>	<b>MORT IN UTERO</b>	<b>Enfants symptomatiques</b>
<b>DEPISTAGE SYSTEMATIQUE</b>	47	86	9	2	16/47
<b>SYMPTOMATOLOGIE FŒTALE</b>	3	0	8	0	3/3
<b>SYMPTOMATOLOGIE MATERNELLE</b>	7	3	1	1	1/7
<b>SYMPTOMATOLOGIE NEONATALE</b>	1	1	0	0	1/1
<b>TOTAL</b>	<b>58</b>	<b>90</b>	<b>18</b>	<b>3</b>	<b>21/58</b>

**TABLEAU IV**

**SIGNES CLINIQUES ET PARACLINIQUES OBSERVES LE  
PREMIER MOIS DE VIE**

<b>SIGNES CLINIQUES ET PARACLINIQUES</b>	<b>NOMBRE D'ENFANTS / NOMBRE ETUDIE (%)</b>
HYPOTROPHIE	6/47 (12,76 %)
ICTERE	1/47 (2,12 %)
THROMBOPENIE	3/37 (8,10 %)
ANOMALIES NEURORADIOLOGIQUES	9/47 (19,14 %)
ANOMALIES DU FO	1/44 (2,27 %)
TROUBLES DE L'AUDITION	2/13 (15,38 %)

**TABLEAU V**

**DEVENIR DES ENFANTS EN FONCTION DE LA DATE DE SEROCONVERSION MATERNELLE**

*(dépistage systématique)*

	Nombre des SCM	VIRURIE +	IMG	MORT IN UTERO	Enfants symptomatiques
<b>1<sup>er</sup> TRIMESTRE</b>	80	21 (26,25 %)	9	2	7 (8,75 %)
<b>2<sup>ème</sup> TRIMESTRE</b>	39	14 (35,89 %)	0	0	2 (5,12 %)
<b>3<sup>ème</sup> TRIMESTRE</b>	21	10 (47,6 %)	0	0	6 (28,57 %)
<b>?</b>	4	2	0	0	1

## DIAGNOSTIC PRENATAL, BILAN NEONATAL ET DEVENIR DES ENFANTS VIRURIQUES SYMPTOMATIQUES

DIAGNOSTIC PRENATAL			BILAN NEONATAL				EVOLUTION
Echographie	Amnio	PSF	Clinique	Sg	FO	ETF	
1- Normale	NF	NF	N	N	N	- calcification thalamique droite - lacune plexus Choroïde G	- PEA 1M : N - RAS, suivi à 2 ans
2- Normale IRM : 2 kystes sous épendymaires en germinolyse	+	- thrombopénie : 104000 - augmentation légère des gamma GT à 23 SA	N	N	?	- images en candelabre - images kystiques sous épendymaires - petite hypotonie VG	- traitement par Gancyclovir - PEA 19 M : N - 11 M : léger ralentissement psycho-moteur - 13 M : RAS
3- Normale	NF	NF	Hypotrophie (2610 g à 39 SA)	N	N	- calcifications parenchymateuses	- PEA 2M : N - RAS, suivi à 9M
4- Normale (IRM NF)	NF	NF	N	thrombopénie	N	N	- PEA 11M : N - RAS, suivi à 22M
5- Normale (IRM N)	+	N	Hypotrophie (2580 g à 38 SA)	thrombopénie (82000)	N	N	- PEA 18M : N - 9M : retard moteur modéré - 2 Ans : RAS
6- Biométries 10ème p, oligoamnios et insuffisance placentaire (IRM NF)	NF	NF	Hypotrophie (1340 g à 33 SA)	thrombopénie	N	N	?
7- Au 3ème T dilatation des carrefours ventriculaires à 12mm et hépatomégalie (IRM NF)	NF	NF	Hypotrophie (2840 g à 40 SA)	N	N	N	- PEA 18M : N - 3M : hépatomégalie et cytolys hépatique transitoire - 18M : RAS
8- Normale (IRM NF)	NF	NF	Hypotrophie (2540 g à 39 SA)	N	N	N	- Audio 9M : N - 14M : RAS
9- Normale (IRM NF)	NF	NF	Hypotrophie (2720 à 39 SA)	N	N	N	- Audiom 3M : N - suivi à 2M : RAS

# DIAGNOSTIC PRENATAL, BILAN NEONATAL ET DEVENIR DES ENFANTS VIRURIQUES SYMPTOMATIQUES

DIAGNOSTIC PRENATAL			BILAN NEONATAL				EVOLUTION
Echographie	Amnio	PSF	Clinique	Sg	FO	ETF	
10- Normale (IRM NF)	NF	NF	Ictère Accès cyanose	?	N	N	- 9M : hypoacousie de transm. - 2A : Audiom N - 9M : ne tient pas assis - 2A : RAS
11- (31 SA) - Dilatation des carrefours ventriculaires à 14mm - Images punctiformes periventriculaires - Hépatomégalie (IRM NF)	+	N Très légère anémie (Hb 10,7 à 31 SA)	N	N	N	- calcification frontale G - zone de germinolyse D	- Audio 9M : RAS - suivi à 9 M : RAS
12- Asymétrie des cornes ventriculaires post et des cornes occipitales au 3ème T (IRM NF)	NF	NF	N	N	N	- zone de germinolyse G	- otoemissions 1M : N - RAS à 1M
13- Normale (IRM NF)	NF	NF	N	N	doute sur rétine interméd.	- petite zone de germinolyse D	- otoemissions 1s : N - RAS à 3M
14- Normale (IRM NF)	NF	NF	N	N	N	- aspect discrètement hyperechogène périventriculaire	- otoemissions 1s : pas de réponse OG - RAS à 8M
15- Normale (IRM NF)	+	NF	N	N	N	- Image hystique de 8 mm	- audio 15M - RAS à 15 M
16- Normale (IRM NF)	- (16SA)	NF	N	N	N	- petites calcifications noyaux gris centraux et hémisphères cérébraux	- PEA 7M : légère immaturité dans le tronc cérébral - suivi à 19M : RAS

## **IV - DISCUSSION**

### ***IV.1 - EPIDEMIOLOGIE***

La prévalence des séroconversions en cours de grossesse n'a pu être précisée dans notre étude en raison du manque de données concernant le nombre exact de femmes dépistées. En effet, un certain nombre de séroconversions maternelles a été adressé secondairement, après dépistage, aux centres participant à l'étude.

Elle est en moyenne de 1,5 % dans la littérature.

Le risque de contamination par le CMV augmente avec le nombre de grossesses, ce qui concorde avec notre population étudiée composée en majorité de femmes multipares (76,5%).

De plus, il est intéressant de noter que 46 % des femmes étudiées exercent une profession à risque : contact avec les jeunes enfants (institutrices, puéricultrices, ...) ; profession médicale et paramédicale (infirmières, sages-femmes, ...).

Les notions de groupes à risques sont importantes à définir pour envisager des mesures de prévention, afin de diminuer l'incidence des séroconversions chez la femme enceinte.

Une étude randomisée récente a montré l'impact des mesures d'hygiène simples au contact des enfants en bas âge (7). Dans cette série, le taux de séroconversions était plus faible chez les femmes recevant une information (36 %) que chez celles non informées (47 %).

Le pourcentage de transmission materno-foetale (35,34 % ; 40,6 % si l'on prend en compte les 7 IMG avec présence de CMV à l'autopsie) est en accord avec la plupart des études : Ahlfors (10) 43 % ; Kumar (75) 50 % ; Stagno (117) 31 à 39 % ; Gibert (57) 45,5 % ; Donner 37 % (43) et Lipitz 35 % (78).

Nous avons constaté un taux supérieur de transmission materno-fœtale après primo-infection du troisième trimestre de grossesse.

Ces résultats diffèrent des données classiques de la littérature : pour la majorité des auteurs, le pourcentage d'enfants infectés est identique au cours des trois trimestres (117, 121). Seul Griffiths note des taux variables avec 20 % de contamination au 1<sup>er</sup> trimestre, 0 % au 2<sup>ème</sup> trimestre et 40 % au 3<sup>ème</sup> trimestre (60).

De plus, on note un taux d'enfants symptomatiques à la naissance plus élevé après primo-infection du 3<sup>ème</sup> trimestre de la grossesse. Mais il existe un probable biais secondaire à la pratique d'IMG au premier trimestre qui pourrait sous-estimer le taux d'enfants symptomatiques dans les infections maternelles précoces.

Dans la littérature, on retrouve des discordances concernant le rôle de l'âge gestationnel dans l'atteinte fœtale.

Dans la plupart des études, l'atteinte fœtale est d'autant plus sévère que la séroconversion s'est produite tôt durant la grossesse (9, 64, 117, 121). Après primo-infection, le taux de séquelles neurosensorielles serait de 35 à 45 % au premier trimestre de la grossesse, de 8 à 25% au deuxième trimestre et de 0 à 7 % au troisième trimestre (127).

Pour certains auteurs, le taux de séquelles est supérieur au second et au troisième trimestre (60,75), pour d'autres, l'âge gestationnel n'est pas un critère pronostique (105, 136).

Dans notre série, il ne semble pas exister de corrélation entre l'atteinte clinique néonatale et la période de l'infection maternelle. L'ensemble des symptômes décrits à la naissance ont été observés au cours des trois trimestres de la grossesse.

Par contre, trois enfants sur quatre dont l'évolution a été transitoirement inquiétante, sont nés après une primo-infection du premier trimestre.

## ***IV.2 - AMNIOCENTESE***

Nous pouvons constater dans notre série, une discordance entre le diagnostic prénatal de l'infection foetale par amniocentèse et le diagnostic d'infection à la naissance.

En effet, chez 10 nouveau-nés viruriques, dont un enfant symptomatique, le CMV n'a pas été retrouvé dans le liquide amniotique en culture et / ou PCR.

Ce taux élevé de faux négatifs s'explique en partie par une réalisation trop précoce de la ponction, avant 22 SA dans 4 cas et par un délai non respecté après la séroconversion dans 2 cas (inférieur à 4 semaines).

Cependant, 44 diagnostics corrects ont été obtenus avant 22 SA, permettant une décision précoce sur la prise en charge de la grossesse.

La faible sensibilité de l'amniocentèse avant 22 SA a été démontrée dans l'étude de Donner (42), dans laquelle il constate une sensibilité de 18 % par culture et de 45 % par PCR.

Au-delà de 22 SA, la sensibilité de la culture et de la PCR varie de 75 % à 100 % en fonction des études (43, 69, 78, 92).

Dans notre série, 4 faux négatifs ont été notés à 22 SA, 23 SA, 25 SA et 32 SA avec des délais respectifs entre la séroconversion maternelle et la ponction de 4, 9 et 6 semaines.

Ces premiers résultats et les complications observées (fausse couche à 23 SA par chorioamniotite après amniocentèse ; césarienne en urgence à 35 SA devant l'apparition de troubles du rythme cardiaque foetal après la ponction de liquide amniotique), nous ont amenés à réfléchir au sein du groupe sur l'intérêt de l'amniocentèse en l'absence de signe échographique.

En effet, la présence du virus dans le liquide amniotique affirme l'infection foetale, mais son absence ne permet pas de l'éliminer. De plus, une virémie positive ne permet pas de présumer du degré d'atteinte foetale.

Par conséquent, pour certains membres du groupe, la pratique de cet examen invasif semble inutile et dangereuse, étant donné que la notion d'une virémie négative ne modifiera pas l'attitude vis à vis de la grossesse et conduira à une surveillance échographique.

Pour d'autres, la notion d'une virémie positive est utile pour sensibiliser l'échographiste car certaines lésions, en particulier cérébrales, sont parfois très difficiles à retrouver (mais le pronostic de ces lésions reste à établir).

### **IV.3 - ECHOGRAPHIE**

La surveillance échographique du fœtus ne permet pas de dépister tous les enfants infectés par le CMV. En effet, dans notre série, seulement 10 enfants viruriques sur 47 (21,27 %) et 4 enfants symptomatiques sur 16 (25 %) ont été diagnostiqués devant des anomalies de l'imagerie anténatale.

Par conséquent, une échographie normale ne permet pas d'éliminer une infection congénitale à CMV.

Si la normalité de l'échographie n'élimine pas l'infection, elle semble être un facteur de bon pronostic et pourrait permettre, comme on le constate dans cette série, de rassurer les parents sur le devenir de l'enfant.

Lipitz observe des résultats comparables sur une petite série de 5 grossesses avec un suivi moyen de 24 mois (78).

En présence de signes échographiques, il est difficile en l'état actuel de nos connaissances de prédire la symptomatologie néonatale et le devenir des enfants.

Pour la plupart des auteurs, la découverte de lésions foetales sévères (dilatation ventriculaire importante, microcéphalie, signes majeurs de souffrance foetale chronique,...) traduit une infection congénitale sévère et conduit à une interruption médicale de grossesse (78, 79).

L'indication d'interrompre ou de poursuivre la grossesse est par contre difficile à établir devant des lésions échographiques modérées non évolutives.

Dans notre série, la présence d'un grêle hyperéchogène au troisième trimestre de la grossesse ne semble pas être un élément de mauvais pronostic. En effet, les 4 enfants porteurs de cette anomalie ont été asymptomatiques à la naissance et n'ont pas dans les limites du suivi développé de séquelle.

Lipitz (78), dans une étude récente, rapporte le cas d'un fœtus porteur d'un grêle hyperéchogène à 21 SA, dont l'évolution a été favorable avec un suivi rapporté à 24 mois. Mais il peut être également un signe précoce d'une infection foetale généralisée, avec apparition secondaire de signes associés de mauvais pronostic.

Peters rapporte un diagnostic d'infection à CMV foetale sur un triple test élevé avec pour seul signe échographique initial, une hyperéchogénicité digestive. Secondairement sont apparus un RCIU, une ascite, une microcéphalie et une placentomégalie. Le fœtus est mort in utero à 32SA (103).

De même, on constate dans cette étude une évolution satisfaisante des trois enfants porteurs d'anomalies cérébrales modérées au troisième trimestre de la grossesse.

Dans la littérature, la présence d'anomalies cérébrales est le plus souvent de mauvais pronostic :

- ⇒ Mittelman 86 (88) : ventriculomégalie modérée à 23 SA ; ventriculomégalie marquée à 31 SA associée à une image kystique de la fosse postérieure et à une hypoplasie cérébelleuse.  
Nouveau-né : séquelles neurologiques majeures à 3 mois.
- ⇒ Koga 90 (74) : dilatation des ventricules latéraux et calcifications périventriculaires à 36,5 SA.  
Nouveau-né : retard mental et tétraplégie spastique.
- ⇒ Lynch 91 (79) : calcifications intracrâniennes et hydrocéphalie ; enfant décédé en période néonatale d'une maladie des inclusions cytomégaliennes.
- ⇒ Watt-Morse 95 (129) : ventriculomégalie modérée au 5<sup>ème</sup> mois de la grossesse associée à des calcifications hépatiques et à une ascite transitoire.  
Nouveau-né : développement psychomoteur normal, surdité importante de l'oreille gauche.

⇒ Seule la présence isolée de calcifications cérébrales à 36 SA n'a pas été corrélée à un mauvais pronostic.

Etant donné la courte durée de suivi de ces trois enfants, il est encore trop tôt pour conclure; une surveillance à long terme est nécessaire.

La découverte d'anomalies échographiques a conduit à l'interruption de 4 grossesses qui peuvent sembler abusives, mais qui soulignent les difficultés rencontrées au décours de l'étude, face à des parents très anxieux, à qui l'on ne pouvait affirmer avec certitude le pronostic des enfants.

Dans un cas, seule la surveillance échographique orientée et rapprochée a permis de dépister des anomalies cérébrales qui auraient pu ne pas être dépistées lors d'une surveillance classique de la grossesse (périmètre crânien au 10<sup>ème</sup> percentile, zone hyperéchogène périthalamique à 31 SA, calcifications thalamiques et kystes sous épendymaires à 32 SA).

L'étude anatomopathologique retrouvait une atteinte diffuse du cerveau qui présageait d'un mauvais pronostic.

#### ***IV.4 - PONCTION DE SANG FŒTAL***

La présence d'IgM anti-CMV dans le sang foetal signe une infection foetale, mais leur absence ne permet pas de l'éliminer. Dans notre petite série, la recherche d'IgM anti-CMV a été négative chez deux enfants viruriques dont un symptomatique. La sensibilité obtenue est de 71,4 %.

Dans la plupart des études, la sensibilité de la PSF dans le diagnostic de l'infection foetale est inférieure à celle de l'amniocentèse et ne se justifie pas dans cette indication.

Par contre, pour la plupart des auteurs, elle aurait un intérêt pronostique en présence de signes aspécifiques d'infection foetale.

Pour Hoshfield (69) les anomalies décrites in utero correspondent à celles observées à la naissance dans "la maladie des inclusions cytomégaliqes". Ainsi, dans sa série, il constate chez une grossesse gémellaire bichoriale biamniotique, l'apparition d'une anasarque chez un des deux jumeaux, associée à des signes biologiques sévères d'infection fœtale (pancytopénie, cytolysse hépatique). L'enfant est décédé en période néonatale "d'une maladie des inclusions cytomégaliqes", le deuxième enfant était lui indemne de toute infection.

Néanmoins, la relation entre thrombopénie, anémie, anomalies des fonctions hépatiques et symptomatologie néonatale et/ou séquelles ultérieures est pour l'instant non établie.

Dans la littérature, peu de grossesses avec des signes biologiques d'infection fœtale sont menées à terme.

Watt-Morse rapporte un cas d'infection fœtale à CMV avec signes biologiques et ascite fœtale à 25 SA. L'ascite et les anomalies biologiques ont régressé en huit semaines avec naissance à terme d'un enfant porteur d'une dilatation ventriculaire modérée. A trois ans, l'enfant présente une surdité unilatérale isolée (129).

Donner, dans sa série, rapporte également deux cas de thrombopénie transitoire. Malheureusement, ces deux grossesses ont été interrompues.

Dans notre série, on constate une absence de corrélation entre les données anténatales de la ponction de sang foetal et les résultats du bilan sanguin post-natal.

En l'état actuel de nos connaissances , la pratique de la PSF ne semble pas justifiée ; elle a d'ailleurs été progressivement abandonnée par les différentes équipes du groupe CMV.

Plusieurs travaux récents étudient les sous populations lymphocytaires afin de tenter de comprendre pourquoi, après infection, certains foetus seront gravement atteints et d'autres non. L'expression antigénique CD45RO (foetale et néonatale) montre une élévation significative sur les lymphocytes T en cas d'infection fœtale, sans présager du pronostic pour l'instant (31).

## **IV.5 - BILAN NEONATAL**

En ne prenant pas en compte les anomalies isolées de l'échographie transfontanellaire, nous avons dénombré 8 enfants symptomatiques sur 47 enfants viruriques à la naissance (17,02 %). Huit nouveau-nés présentaient des anomalies de l'ETF isolées, sans traduction clinique.

Nos résultats sont supérieurs à ceux décrits dans la littérature : Stagno (1982) 15,15 % ; Stagno (1986) 8 % ; Yow (1987) 7,14 % ; Stagno (1990) 12 % ; Fowler (1993) 14,54 %.

Seule l'étude de Fowler, dans laquelle la primo-infection maternelle est documentée, retrouve un taux d'enfants symptomatiques supérieur de 18 % (51).

La symptomatologie clinique observée dans cette série est pauvre comparée aux autres études. Fowler retrouve chez 24 enfants symptomatiques après primo-infection les signes suivants : ictère 15 (62 %) ; pétéchies 14 (58 %) ; hépatosplénomégalie 12 (50 %) ; RCIU 8 (33 %) ; microcéphalie (21 %) ; décès 1 (4 %).

De plus, aucun enfant n'a présenté une forme sévère d'infection congénitale à CMV et aucune séquelle n'a été rapportée (25 % de séquelles dans l'étude de Fowler ; QI inférieur à 70 chez 13 % des enfants ; 15 % de surdité neurosensorielle).

Bien que rassurants, il est trop tôt pour interpréter ces résultats étant donné la courte durée de suivi de ces enfants.

De plus, les conséquences de l'infection sont certainement sous-estimées du fait de la pratique d'IMG en présence d'anomalies échographiques et biologiques qui sont classiquement décrites comme étant prédictives de séquelles.

La recherche systématique de l'infection congénitale à CMV à la naissance nous a permis de dépister des formes asymptomatiques et des formes pauci-symptomatiques.

Nous avons ainsi constaté la présence d'enfants porteurs d'anomalies neuroradiologiques sans traduction clinique.

L'intérêt de ce dépistage serait de mettre en œuvre, chez ces enfants viruriques, une surveillance et une prise en charge précoce des éventuelles séquelles, en particulier auditives, qui peuvent s'observer après la naissance.

Dans notre travail, la découverte d'une infection néonatale à CMV a permis d'instaurer un traitement par Ganciclovir chez un enfant porteur d'anomalies importantes de l'ETF sans traduction clinique. A 19 mois, cet enfant a une audition et un développement psychomoteur normaux.

Le rôle du Ganciclovir est difficile à évaluer. Deux études ont montré des résultats encourageants chez les enfants présentant une infection sévère.

Chez 12 enfants symptomatiques, Nigro constate une évolution favorable dans 50 % des cas et n'observe aucun décès (93).

Dans l'étude de Whitley (132), 24 % des enfants ont un développement normal à deux ans.

Pour l'instant, ces premiers résultats ne permettent pas de définir des critères de mauvais pronostic. La poursuite de l'étude serait nécessaire pour améliorer nos connaissances sur l'histoire naturelle de ce virus.

Malheureusement, elle se heurte à de nombreuses difficultés médicales, psychologiques et financières (bon pronostic du fœtus infecté impossible à définir ; angoisse maternelle intense en cas de séroconversion, pouvant conduire à des IMG abusives ; caractère invasif des méthodes de diagnostic prénatal faisant courir un risque à la grossesse ; difficultés du suivi pédiatrique).

De ce fait, certaines équipes évoluent actuellement vers une prise en charge allégée avec dépistage des femmes séronégatives en début de grossesse, conseils de prévention primaire, surveillance classique de la grossesse, sérologie en fin de grossesse pour dépister les séroconversions maternelles, dépistage des fœtus infectés à la naissance et suivi de ces enfants.

# CONCLUSION

- Nos résultats épidémiologiques sont en accord avec les données de la littérature.
- La surveillance échographique ne permet pas de dépister tous les fœtus infectés, mais une échographie normale semble liée à un bon pronostic.
- Nous n'avons pas constaté, dans notre série, de formes sévères à la naissance et aucun enfant n'a développé de séquelles, ce qui suggère que l'infection fœtale in utero n'est pas associée systématiquement à une évolution péjorative.

Ces résultats sont rassurants par rapport à ceux décrits dans la littérature, mais il convient de les interpréter avec prudence étant donné le suivi insuffisant des enfants.

- La recherche systématique de l'infection congénitale à CMV nous a permis de dépister les formes asymptomatiques et pauci-symptomatiques. L'intérêt d'un tel dépistage serait d'organiser un suivi de ces enfants afin de dépister précocement les éventuelles séquelles, en particulier auditives, pour permettre une prise en charge précoce.
- Le protocole de dépistage instauré dans cette étude permet de diagnostiquer toutes les séroconversions à CMV en cours de grossesse, permet une surveillance orientée et une interruption des grossesses dans les formes de mauvais pronostic. De plus, il permet une amélioration des connaissances sur l'histoire naturelle des infections materno-fœtales à CMV.

Mais, de nombreux problèmes ont été soulevés au cours de cette étude: coût élevé, prise en charge très lourde, difficultés d'établir un pronostic post-natal après contamination prouvée, anxiété maternelle intense.

De ce fait, il est prématuré de conseiller un tel dépistage en cours de grossesse.

- Une autre alternative possible, serait de dépister les femmes enceintes séronégatives en début de grossesse, de les informer sur les mesures d'hygiène à respecter et de dépister les nouveau-nés infectés par la recherche d'une virurie à CMV afin d'instaurer un suivi des enfants infectés. Ce protocole est actuellement en cours d'étude.

# **BIBLIOGRAPHIE**

1. - Achiron R, Pinhas Hamiel O, Lipitz et al. Prenatal ultrasonographic of fetal cerebral ventriculitis associated with maternal cytomegalovirus infection.  
Prenatal Diagnosis, 1994, 14 (7), 523-526.
2. – Achiron R, Yagel. S, Rotstein et al. Cerebral lateral ventricular asymmetry : is this a normal ultrasonographic finding in the fetal brain ?  
Obstet-Gynecol, 1997, 89, 233-237.
3. - Adler SP. Cytomegalovirus and child day care : evidence for an increased infection rate among day-care workers.  
N Engl J Med, 1989, 321, 1290-6.
4. - Adler SP. Cytomegalovirus and child day care : risk factors for maternal infection.  
Pediatr. Infect. Dis. J, 1991, 10, 590-4.
5. - Adler SP. Cytomegalovirus and pregnancy.  
Curr Opin Obstet Gynecol, 1992, 4, 670-675.
6. - Adler SP. Cytomegalovirus transmission and child day care.  
Adv Pediatr Inf Dis, 1992, 7, 109-122.
7. - Adler SP, Finney J, Manganello AM et al. Prevention of child to mother transmission of cytomegalovirus by changing behaviors : a randomized controlled trial.  
Pediatr Infect Dis J, 1996, 15, 240-6.
8. - Adler SP, Starr SE, Plotkin SA et al. Immunity induced by primary human cytomegalovirus infection protects against secondary infection among women of childbearing age.  
J Infect Dis, 1995, 171, 26-32.

9. - Ahlfors K, Forsgren M, Ivarsson SA. Congénital CMV infection : on the relation between type and time of maternal infection and infant's symptoms.  
Scand. J.Infect.Dis, 1983, 15, 129-138.
10. - Ahlfors K, Ivarson S.A, Johnson T, Svanberg L. Primary and secondary maternal cytomegalovirus infections and their relation to congenital infection.  
Acta Paediatrica Scandinavica, 1982, 71, 109-113.
11. - Alessandri JL, Breton A, Montbrun A et al. Bone abnormalities and fetal cytomegalovirus infection.  
Arch Pediatr, 1995 jul, 2 (7), 650-653.
12. - Alford AA, Stagno S, Pass RF et al. Congenital and perinatal cytomegalovirus infection.  
Rev Inf Dis, 1990, 12, 745-751.
13. - Alix D, Gouedard H, Leroy J et al. Calcifications hépatiques et anomalies osseuses dans une infection anténatale à cytomégalovirus.  
Arch Franç Ped, 1977, 34, 882-890.
14. - Anderson KS, Amos CS, Boppana S et al. Ocular abnormalities in congenital CMV infection .  
Journal of American Optometric Association, 1996, 67, 1058-1062.
15. - Atkins JT, Demmler GJ, Williamson WD et al. Polymerase chain reaction to detect cytomegalovirus DNA in the cerebrospinal fluid of neonates with congenital infection.  
J.Infect.Dis, 1994, 169, 1334-1337.
16. - Azimi P, Wilbert J, Petrus A. Severe esophagitis in a newborn infant.  
Pediatr. Infect. Dis. J, 1996, 15, 385.

17. - Balcarek KB, Bagley R, Clond GA et al. CMV infection among employees of a children's hospital : no evidence for increased risk associated with patient care.  
JAMA,1990, 263, 840-844.
18. - Balcarek KB, Oh MK, Pass RF. Maternal viremia and congenital cytomegalovirus infection.  
Elsevier Science Publishers, 1993, 171-173.
19. - Barbi M, Binda S, Primache V et al. Cytomegalovirus in peripheral blood leukocytes of infants with congenital or post natal infection.  
Pediatr Infect Dis J, 1996, 15, 898-903.
20. - Barjot Ph. Prévention et vaccination anti-CMV.  
Med foetale et échographique en gynécologie, 1998, 35, 37-39.
21. - Binder ND, Buckmaster JW, Bendov GI. Outcome for fetus with ascites and cytomegalovirus infection.  
Pediatrics, 1988, 82,100-103.
22. - Bodeus M, Feyder S, Gaubau P. Avidity of IgG antibodies distinguishes primary from non primary cytomegalovirus infection in pregnant women.  
Clin Diag Virol, 1998, 9 (1), 9-16.
23. - Bondagji N, Manning FA, Martel J et al. Complete resolution of cytomegalovirus associated acute hydramnios by single large volume reduction amniocentesis and maternal Indomethacin.  
Fetal Diagn Ther, 1996, 11, 345-347.
24. - Boppana SB, Britt WJ. Antiviral antibody responses and intrauterine transmission after primary maternal cytomegalovirus infection.  
J Infect Dis, 1995, 171, 1115-21.

25. - Boppana SB, Fowler KB, Vard Y et al. Neuroradiographic findings in the newborn period and long term outcome in children with symptomatic congenital cytomegalovirus infection.  
Pediatric, 1997, 99, 409-414.
26. - Boppana SB, Miller J, Britt WJ. Transplacentally acquired antiviral antibodies and outcome in congenital human cytomegalovirus infection.  
Vir. Immunology, 1996, 9, 211-218.
27. - Boppana SB, Pass RF, Britt WJ. Virus-specific antibody responses in mothers and their newborn infants with asymptomatic congenital cytomegalovirus infections.  
J Infect Dis, 1993, 167, 72-7.
28. - Boppana SB, Pass RF, . Britt W.J et al. Symptomatic congenital cytomegalovirus infection : néonatal morbidity and mortality.  
Pediatr. Infec. Dis. J, 1992,11, 93-99.
29. - Britt WJ, Vugler LG. Antiviral antibody responses in mothers and their newborn infants with clinical and subclinical congenital cytomegalovirus infections.  
J Infect Dis, 1990, 161, 214-9.
30. - Bruggeman CA. Cytomégalovirus and latency : an overview.  
Virchows Archiv B Cell Pathol, 1993, 64, 325-333.
31. - Bruning T, Daiminger A, Enders G. Diagnostic value of CD 45 RO expression on circulating T lymphocytes of fetuses and newborn infants with pre, peri or early postnatal infection.  
Clin. Exp. Immunol, 1997, 107, 306-311.
32. - Carrol ED, Campbell ME, Shaw BNJ et al. Congenital lobar emphysema in congenital cytomegalovirus infection.  
Pediatr Radiol, 1996, 26(12), 900-902.

33. - Catanzarine V, Danker WM. Prenatal diagnosis of congenital cytomegalovirus infection : False negative amniocentesis at 20 week's gestation.  
Prénatal Diagnosis, 1993, 13, 1021-1025.
34. - Chandler SH, Holmes KK, Wentworth B et al. The epidemiology of cytomegaloviral infection in womem attending a sexually transmitted disease clinic.  
J Infect Dis, 1985, 152, 597-605.
35. - Chou S. Newer methods for diagnosis of cytomegalovirus infection.  
Rev.Infect.Dis, 1990, 12, 727-736.
36. - Conboy T.J, Pass R.F, Stagno S, Alford C.A et al. Early clinical manifestations and intellectual outcome in children with symptomatic congenital cytomegalovirus infection.  
J Pediatr, 1987, 111, 343-348.
37. - Conboy T.J, Pass R.F, Stagno S, Britt W.J et al. Intellectuel development in school-aged children with asymptomatic congenital cytomegalovirus infection.  
Pediatric, 1986, 77, 801-806.
38. - Daniel Y, Gull I, Peyser MR et al. Congénital cytomégalovirus infection.  
J Gynecol Obstet Biol Reprod, 1995, 63, 7-16.
39. - Dechelotte PJ, Mulliez NM, Bovier RJ et al. Pseudomeconium ileus due to cytomegalovirus infection : a report of three cases.  
Pediatr Pathol, 1992, 12 (1), 73-82.
40. - Demmler GJ. Congenital cytomegalovirus infection and disease.  
Adv Pediatr Infect dis, 1996, 11, 135-162.
41. - Dong ZW, Yan C, Yi W, Cui YQ. Detection of congenital cytomegalovirus infection by using chorionic villi of the early pregnancy and polymerase chain reaction.  
Int. J Gynecol Obstet, 1994, 44, 229-231.

42. - Donner C, Liesnard C, Brancart F, Rodesch F. Accuracy of amniotic fluid testing before 21 weeks' gestation in prenatal diagnosis of congenital cytomegalovirus infection. *Prenatal. Diagnosis*, 1994, 14, 1055-1059.
43. - Donner C, Liesnard C, Content J et al. Prenatal diagnosis of 52 pregnancies at risk for congenital cytomegalovirus infection. *Obstet. Gynecol*, 1993, 82, 484-6.
44. - Estroff JA, Parad RB, Teele RL et al. Echogenic vessels in the fetal thalami and basal ganglia associated with cytomegalovirus infection. *J Ultrasound Med*, 1992, 11, 686-688.
45. - Faix RG. Survival of cytomegalovirus on environmental surfaces. *J Pediatr*, 1985, 106, 649-652.
46. - Forbes BA. Acquisition of cytomegalovirus infection : an update. *Clinical Microbiol Rev*, 1982, 2(2), 204-216.
47. - Forouzan I. Fetal abdominal echogenic mass : an early sign of intrauterine cytomegalovirus infection. *Obstet Gynecol*, 1992, 80, 535-537.
48. - Fowler K, Mc Collister F, Dahle A et al. Progressing and fluctuating sensorineural hearing loss in children with asymptomatic congenital cytomegalovirus infection. *J. Pediatr*, 1997,130, 624-630.
49. - Fowler KB, Pass RF. Sexually transmitted diseases in mothers of neonates with congenital cytomegalovirus infection. *J Infect Dis*, 1991, 164, 259-264.

50. - Fowler KB, Stagno S, Pass RF. Maternal age and congenital cytomegalovirus infection : screening of two diverse newborn populations, 1980-1990.  
J.Infect.Dis, 1993, 168, 552-556.
51. - Fowler KB, Stagno S, Pass RF et al. The outcome of congenital cytomegalovirus infection in relation to maternal antibody status.  
N Engl J Med, 1992, 326, 663-7.
52. - Francoual C, Rozenberg F. Infection par le cytomégalovirus en cours de grossesse.  
J. Pediatr. Puericulture, 1997, 10, 75-80.
53. - Fraser SH, O'Keefe RJ, Sourry JP et al. Hydrocephalie ex vacuo and clasp thumb deformity due to congenital cytomegalovirus infection.  
J.Paediatr. Child. Health, 1994, 30(50), 450-452.
54. - Gambarotto K, Ranger-Rogez S, Aubard Y et al. Primo-infection à cytomegalovirus et femmes enceintes : étude épidémiologique portant sur 1100 femmes à Limoges.  
Path-Biol, 1997, 45, n°6, 453-461.
55. - Garel G. Imagerie cérébrale anténatale des infections à cytomégalovirus.  
Med foetale et échographie gyn, 1998, 35, 23-26.
56. - Gaudy V, Lamy M.E , Mulongo N.K, Van Lierde M. Cytomegalovirus et grossesse : risque foetal et néonatal.  
J Gynecol. Obstet . Biol. Reprod, 1992, 21, 779-790.
57. - Gibert R, Brigaud M, Allard J.Ph et al. Risque de transmission de l'infection à cytomégalovirus de la mère au nouveau-né.  
Ann Med Interne, 1987, 138, 350-352.

58. - Grangeot-Keros L, Mayaux MJ, Lebon P et al. Value of cytomegalovirus IgG avidity index for the diagnosis of primary CMV infection in pregnant women.  
J. Infect. Dis, 1997, 175, 944-6.
59. - Gratacap-Cavallier B, Morand P, Dutertre N et al. Infection à cytomégalovirus chez la femme enceinte. Etude séro-épidémiologique prospective chez 1018 femmes en Isère.  
J. Gynecol. Biol. Reprod, 1998, 27, 161-166.
60. - Griffiths P.D, Baboonian C. A prospective study of primary cytomegalovirus infection in pregnancy : final report.  
Brit.J.Obstet.Gynecol, 1984, 91, 307-315.
61. - Griffiths P.D, Baboonian C, Rutter D, Peckham C. Congenital and maternal cytomegalovirus infections in a London populations.  
Brit.J .Obstet.Gynecol, 1991, 98, 135-140.
62. - Griffiths P.D, Campbell-Benzie A, Heath R.B. A prospective study of primary cytomegalovirus infection in pregnant women.  
Brit. J. Obstet. Gynecol, 1980, 87, 308-314.
63. - Griffiths PD, Stagno S, Pass RF, Smith RJ, Alford CA. Congenital cytomegalovirus infection : diagnostic and pronostic signifiante of the detection of specific immunoglobulin M antibodies in cord serum.  
Pediatrics, 1982, 69, 544-549.
64. - Grose C, Weiner CP. Prenatal diagnosis of congenital cytomegalovirus infection : two decades later.  
Am J Obstet Gynecol, 1990, 163, 447-450.
65. - Hagay ZJ, Biran G, Ornoy A et al. Congenital cytomegalovirus infection : A long standing problem still seeking a solution.  
Am J Obstet Gynecol, 1996, 174, 241-245.

66. - Harlass FE, Duff P. Cytomegalic virus infection in pregnancy.  
Infections in pregnancy, 1990, 151-163.
67. - Hicks T, Fowler K, Ridcharson M et al. Congenital cytomegalovirus infection and neonatal auditory screening.  
J Pediatr, 1993, 123, 779-782.
68. - Hogge WA, Buffone GJ, Hogge JS. Prenatal diagnosis of cytomegalovirus infection : A preliminary report.  
Prenatal. Diagnosis, 1993, 13, 131-136.
69. - Hohfeld P, Vial Y, Maillard-Brignon C et al. Cytomegalovirus infection : Prenatal diagnosis.  
Obstet Gynecol, 1991, 78, 615-618.
70. - Hutto C, Little A, Ricks R et al. Isolation of cytomegalovirus from toys and hands in a day care center.  
J. Inf. Dis, 1986, 154 (3), 527-530.
71. - Ivarsson SA, Lernmark B, Svanberg L. Ten year clinical, developmental and intellectual follow-up of children with congenital cytomegalovirus infection without neurologic symptoms at one year of age.  
Pediatrics, 1997, 99, 800-803.
72. - Jones CA, Isaacs P. Predicting the outcome of symptomatic congenital cytomegalovirus infection.  
J- Paediatr Child Health, 1995 apr, 31 (2), 70-71.
73. - Kamada M, Komozi A, Chiba S, Nakao T. A prospective study of congenital cytomegalovirus infection in Japan.  
Scand J Infect, 1983, 15, 227-232.

74. - Koga Y, Mizumoto M, Matsumoto Y et al. Prenatal diagnosis of fetal intracranial calcifications.  
Am J Obstet Gynecol, 1990, 163, 1543-1545.
75. - Kumar ML, Gold E, Jacobs I.B et al. Primary cytomegalovirus infection in adolescent pregnancy.  
Pediatrics, 1994, 493-500.
76. - Lamy ME, Mulongo KN, Gadissieux JF. Prenatal diagnosis of congenital cytomegalovirus infection.  
Am J Obstet Gynecol, 1992, 166, 91-94.
77. - Lazarotto T, Guerra B, Spezzacatena P et al. Prenatal diagnosis of congenital cytomegalovirus infection.  
J. Clin. Microbiol, 1998, 36 (12), 3540-3544.
78. - Lipitz S, Yagel S, Shaley E et al. Prenatal diagnosis of fetal primary cytomegalovirus infection.  
Obstet Gynecol, 1997, 89, 763-767.
79. - Lynch L, Daffos F, Emmanuel D et al. Prenatal diagnosis of fetal cytomegalovirus infection.  
Am J Obstet Gynecol, 1991, 165, 714-718.
80. - Mazon MC. Caractéristiques virologiques et tropisme du cytomégalovirus. Mécanismes de résistance.  
In : Diagnostic et prise en charge thérapeutique des infections à cytomégalovirus en cours de grossesse. 9<sup>ème</sup> journée de pharmacologie clinique de l'hôpital Robert Debré, 15 mai 1998.

81. - Mazon MC, Alain-Albertini S. L'infection à cytomegalovirus humain : méthodes nouvelles de diagnostic virologique.  
Path. Biol, 1993, 41, 487-494.
82. - Mazon MC, Cordovi-Voulgaropoulos L, Perol Y. Transient hydrops fetalis associated with intrauterine cytomegalovirus infection .  
Prenatal diagnosis, 1994, 15, 567-570.
83. - Mazon MC, Perol Y. Doit-on rechercher l'infection à cytomegalovirus chez la femme enceinte ?  
In : Azouley M, Delfraissy J.F- Virus et grossesse, pp.183-213, Paris, Ed. INSERM, 1992.
84. - Mazon MC. Conséquences néonatales des maladies sexuellement transmises : conduite à tenir devant une infection à cytomégalovirus.  
Med Mal Infect, 1994, 24, 485-495.
85. - Meisel R. Fetal cytomegalovirus infection. A case report.  
Am J Obstet Gynecol, 1990, 162, 663-664.
86. - Mendizabal JE, Bassam BA. Guillain- Barre Syndrome and cytomegalovirus infection during pregnancy.  
Southern Medical Journal, 1997, 90 (1), 63-4.
87. - Mirlesse V. Sémiologie anténatale des infections à cytomégalovirus.  
J. Pédiatr. Puericulture, Sup n°1, 1999, 43-46.
88. - Mittelmann- Handwerker S, Jorge G, Robert C et al. Fetal ventriculomegaly and brain atrophy in a woman with intrauterine cytomegalovirus infection. A case report.  
The Journal of Reproductive Medicine, 1986, 31, 1061-1064.
89. - Natali A, Valcavi P, Medici M.C et al. Cytomegalovirus infection in an italian population : antibody prevalence, virus excretion and maternal transmission.  
Microbiologica, 1997, 20, 123-133.

90. - Nelson CT, Demmler GJ. Cytomegalovirus infection in the pregnant mother, fetus and newborn infant.  
Infections in Perinatology, 1997, 151-159.
91. - Nguet D.P, Di Maio M, Six A et al. Gastrite hypertrophique et infection à cytomégaloVirus.  
Archives de Pédiatrie, 1996, 3, 93.
92. - Nicolini V, Kustermann A, Tassis B et al. Prenatal diagnosis of congenital human cytomegalovirus infection.  
Prenatal diagnosis, 1994, 14, 903-906.
93. - Nigro G, Scolz H, Bartmann V. Ganciclovir therapy for symptomatic congenital cytomegalovirus infection in infants : a two regimen experience.  
J Pediatr, 1994, 124, 318-322.
94. - Pass P. Commentary : Is there a role for prenatal diagnosis of congenital cytomegalovirus infection ?  
Pediatr Infect Dis. J, 1992, 2, 608-609.
95. - Pass RF. Immunization strategy for prevention of congenital cytomegalovirus infection.  
Infectious agents and Disease, 1996, 5 (4), 240-244.
96. - Pass R.F. The importance of young children in the spread of cytomegalovirus.  
Rev.Med.Virol,1991, 1, 119-122.
97. - Pass RF, Hutto C, Ricks R et al. Increased rate of cytomegalovirus infection among parents of children attending day-cares centers.  
N Engl J Med, 1986, 314, 1414-8.
98. - Pass RF, Little EA, Stagno S et al. Young children as a probable source of maternal and congenital cytomegalovirus infection.  
N Engl J Med, 1987, 316, 1366-70.

99. - Pass R.F, Stagno S, Myers J, Alford C.A. Outcome of symptomatic congenital cytomegalovirus infection : Results of long-term longitudinal follow-up.  
Pediatrics, 1980, 66, 758-762.
100. - Pearl K.N , Preece P.M , Ades A , Peckham C.S. Neurodevelopmental assessment after congenital cytomegalovirus infection.  
Archives of Disease in Childhood, 1986, 61, 323-326.
101. - Peckham CS. Cytomegalovirus in the neonate.  
Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 1989, 23, 17-21.
102. - Peckham CS. Cytomegalovirus Infection : Congenital and Neonatal Disease.  
Scand J Infect, 1991, Suppl 78, 82-87.
103. - Peters MT, Lowe TW, Carpenter et al. Prenatal diagnosis of congenital cytomegalovirus infection with abnormal triple-screen results and hyperechoic fetal bowel.  
Am. J. Obstet. Gynecol, 1995, 173, 953-954.
104. - Pletcher BA, Williams MK, Mulivor RA et al. Intrauterine cytomegalovirus infection presenting as fetal meconium peritonitis.  
Obstet Gynecol, 1991, 78, 903-905.
105. - Preece P.M, Pearl K.N, Peckham C.S. Congenital cytomegalovirus infection.  
Archives of Disease in Childhood, 1984, 59, 1120-1126.
106. - Preece P.M, Tookey P, Ades A, Peckham C.S. Congenital cytomegalovirus infection : predisposing maternal factors.  
J. Epidemiol. Community Health, 1986, 40, 205-209.
107. - Prober CG, Arvin AM. Perinatal viral infections.  
Eur J Clin Microbiol, 1987, 6, 245-261.

108. - Ramsay M , Miller M , Peckham C.S. Outcome of confirmed symptomatic congenital cytomegalovirus infection.  
Archives of Disease in Childhood, 1991, 66, 1068-1069.
109. - Ray K, Mahajan M. Seroprevalence of cytomegalovirus antibodies in patients attending STD and antenatal clinics.  
J.Comm. Dis, 1997, 29 (2), 85-90.
110. - Raynor BD. Cytomegalovirus infection in pregnancy.  
Seminars in Perinatology, 1993, 17, 394-402.
111. - Revello MG, Baldanti F, Furione M et al. Polymerase Chain Reaction for prenatal diagnosis of congenital human cytomegalovirus infection.  
Journal of Medical Virology, 1995, 47, 462-466.
112. - Reyes C, Pereira S, Warden M.J et al. Cytomegalovirus enteritis in a premature infant  
J.Pediatr.Surgery, 1997, 32, 1545-7.
113. - Ruellan-Eugene G, Barjot Ph, Campet M et al. Evaluation of virological - procedures to detect fetal human cytomegalovirus infection : Avidity of IgG antibodies, virus detection in amniotic fluid and maternal serum.  
Journal of Medical Virology, 1996, 50, 9-15.
114. - Saigal S, Lunyk O, Larke B, Chernesky M.A. The outcome in children with congenital cytomegalovirus infection : longitudinal follow up.  
Am J of Dis child, 1982, 136, 896-905.
115. - Stagno S. Cytomegalovirus.  
In : Remington JS. Klein JO. Eds. Infectious Diseases of the Foetus and Newborn Infant.  
Philadelphia : W.B. Saunders. Pp 241-281

116. - Stagno S, Cloud G, Pass R.F, Britt J, Alford C.A. Factors associated with primary cytomegalovirus infection during pregnancy.  
J. Med.Virol, 1984, 13, 347-353.
117. - Stagno S, Pass R.F, Cloud G et al. Primary cytomegalovirus infection in pregnancy.  
JAMA, 1986, 256, 1904-1908.
118. - Stagno S, Pass RF, Dworsky M.E, Alford C.A. Maternal Cytomegalovirus Infection and Perinatal Transmission.  
Clin. Obstet. Gynecol, 1982, 25, 563-576.
119. - Stagno S, Pass RF, Dworsky ME. Congenital cytomegalovirus infection : the relative importance of primary and recurrent maternal infection.  
N Eng J Med, 1982, 306, 945-949.
120. - Stagno S, Reynolds DW, Pass RF et al. Breast milk and the risk of cytomegalovirus infection.  
N Eng J Med, 1980, 302, 1073-1076.
121. - Stagno S, Whitley RJ. Herpes virus infections of pregnancy. Part 1 : CMV and Epstein-Barr Virus infections.  
N Eng J Med, 1985, 14, 1270-1274.
122. - Steinlin MI, Nadal D, Eich GF et al. Late intra uterine cytomegalovirus infection : clinical and neuro-imaging findings.  
Pediatr Neurol, 1996, 15, 249-253.
123. - Stiskal J, Jaquette M, Kaplan G et al. Congenital cytomegalovirus infection with gastrointestinal involvement.  
J.Pediatr, 1997, 131, 168.

124. - Tookey P.A, Ades A.E, Peckam C.S. Cytomegalovirus prevalence in pregnant women : the influence of parity.  
Arch . Dis. Child, 1992, 67, 779-783.
125. - Toorkey CB, Carrigan DR. Immunohistochemical detection of an immediate early antigen of human cytomegalovirus in normal tissues.  
J Infect Dis , 1989, 160, 741-751.
126. - Twickler DM, Perlman J, Maberry MC. Congenital cytomegalovirus infection presenting as cerebral ventriculomegaly on antenatal sonography.  
Am J Perinatol, 1993, 10 (5), 404-406.
127. - Van-Lierde M. Cytomegalovirus et grossesse.  
Congrès de médecine foétale. Cannes 1994.
128. - Van Lierde M, Gaudy V, Mulongo B, Lamy M. Cytomegalovirus et foetus.  
Path Biol, 1992, 40, 701-705.
129. - Watt-Morse ML, Laifer SA, Hill LM. The natural history of fetal cytomegalovirus infection as assessed by serial ultrasound and fetal blood sampling : a case report.  
Prenatal diagnosis, 1995, 15, 567-570.
130. - Watre P, Dewilde A, Lobert PE. Actualités sur la pathologie du cytomégalo­virus humain.  
Rev Med Int, 1995, 16, 354-367.
131. - Weiner CP, Grose C. Prenatal diagnosis of congenital cytomegalovirus infection : two decades later.  
Am J Obstet Gynecol, 1990, 163, 447-450.

132. - Whitley RJ, Cloud G, Gruber W et al. Ganciclovir treatment of symptomatic congenital cytomegalovirus infection : Results of a phase 2 study.  
J Infect Dis, 1997, 177, 1080-1086.
133. - Williamson W.D, Demmler G.J, Percy AK, Catlin FI. Progressive hearing loss in infants with asymptomatic congenital cytomegalovirus infection.  
Pediatrics, 1992, 90, 862-866.
134. - Williamson W.D, Desmond M.M et al. Symptomatic congenital cytomegalovirus. disorders of language, learning, and hearing.  
Am J Dis Child, 1982, 136, 902-905.
135. - Yow MD, Demmler GJ. Congenital cytomegalovirus infection : 20 years is long enough.  
N Engl J Med, 1992, 326, 702-703.
136. - Yow MD, Williamson WD, Leroy J et al. Epidemiologic characteristics of cytomegalovirus infection in mothers and their infants.  
Am J Obstet Gynecol, 1988, 158, 1189-1195.

## TABLE des MATIERES

<b>INTRODUCTION</b>	<b>p. 11</b>
<b>VIROLOGIE</b>	<b>p. 14</b>
I - GENERALITES SUR LE CYTOMEGALOVIRUS	p. 15
II - STRUCTURE DU CYTOMEGALOVIRUS	p. 15
III - CYCLE DE REPLICATION VIRALE	p. 16
IV - PRIMO-INFECTION, LATENCE ET RECURRENCE	p. 17
IV . 1 - Primo-infection	p. 17
IV . 2 – Latence	p. 17
IV . 3 - Réurrence	p. 18
IV .3.1 - Réactivation	p. 18
IV .3.2 - Réinfestation	p. 18
V - CYTOMEGALOVIRUS ET SYSTEME IMMUNITAIRE	p. 18
V . 1 - Réponse humorale	p. 19
V . 2 - Réponse cellulaire	p. 19
<b>EPIDEMIOLOGIE</b>	<b>p. 20</b>
I – PREVALENCE	p. 21
I . 1 - Prévalence et origine géographique	p. 21
I . 2 - Prévalence et statut socio-économique	p. 22
I . 3 - Prévalence et âge	p. 22
I . 4 - Prévalence et parité	p. 22
I . 5 - Prévalence et profession	p. 23
II - PRIMO-INFECTION ET GROSSESSE	p. 23
III - FACTEURS DE RISQUE	p. 24

IV - TRANSMISSION MATERNO-FŒETALE	p. 25
IV .1 - Modes de transmission	p. 25
IV .2 - Taux de transmission	p. 26
V - INFECTION CONGENITALE	p. 26
VI - INFECTION PERINATALE	p. 27
VI .1 - Modes de transmission	p. 27
VI .2 - Taux de transmission	p. 27
<b>INFECTION MATERNELLE</b>	<b>p. 28</b>
I - DIAGNOSTIC CLINIQUE	p. 29
II - DIAGNOSTIC VIROLOGIQUE	p. 29
II .1 - Virémie maternelle	p. 29
II .1.1 – Techniques	p. 29
II .1.2 – Interprétation	p. 30
II .2 - Sérologies maternelles	p. 30
II .2.1 – Techniques	p. 30
II .2.2 – Interprétation	p. 31
<b>INFECTION FŒETALE</b>	<b>p. 32</b>
I - DIAGNOSTIC ECHOGRAPHIQUE	p. 33
II – AMNIOCENTESE	p. 34
II .1 – Techniques	p. 34
II .2 – Interprétation	p. 35
III - PONCTION DE SANG FŒETAL	p. 35
III .1 – Techniques	p. 35
III .2 – Interprétation	p. 35
IV - BIOPSIES DES VILLOSITES CHORIALES	p. 36

<b>INFECTION CONGENITALE</b>	<b>p. 37</b>
<b>I - INFECTION CONGENITALE ASYMPTOMATIQUE</b>	<b>p. 38</b>
<b>II - INFECTION CONGENITALE SYMPTOMATIQUE</b>	<b>p. 38</b>
II .1 - La maladie des inclusions cytomégaliques	p. 38
II . 2 - Formes atypiques, incomplètes	p. 39
<b>III - DIAGNOSTIC DES INFECTIONS CONGENITALES</b>	<b>p. 41</b>
III .1 – Virurie	p. 41
III .2 – Sérologie	p. 41
<b>IV - EVOLUTION DES INFECTIONS CONGENITALES</b>	<b>p. 41</b>
IV .1 - Infections symptomatiques	p. 41
IV .2 - Infections asymptomatiques	p. 42
<b>V - SEQUELLES</b>	<b>p. 43</b>
<b>VI – PRONOSTIC</b>	<b>p. 45</b>
VI .1 – clinique	p. 45
VI .2 – biologique	p. 46
<b>VII – TRAITEMENT</b>	<b>p. 47</b>
VII .1 - Le Ganciclovir	p. 47
VII .1.1 - Ganciclovir et grossesse	p. 47
VII .1.2 - Ganciclovir et nouveau-né	p. 47
VII .2 - La vaccination	p. 47
 <b>DEPISTAGE SYSTEMATIQUE DES SEROCONVERSIONS EN COURS DE GROSSESSE : ETUDE PERSONNELLE</b>	 <b>p. 50</b>
<b>I - INTRODUCTION</b>	<b>p. 51</b>
<b>II - MATERIEL ET METHODE</b>	<b>p. 51</b>

III – RESULTATS	p. 57
III .1 - Analyse des facteurs de risque de contamination	p. 57
III .2 - Période de la séroconversion maternelle	p. 58
III .3 - Diagnostic prénatal	p. 58
III .3.1 – Echographie	p. 58
III .3.1.1 - Dépistage systématique	p. 58
III .3.1.2 - Symptomatologie fœtale	p. 60
III .3.1.3 - Symptomatologie néonatale	p. 62
III .3.2 – Amniocentèse	p. 63
III .3.3 - Ponction de sang fœtal	p. 64
III .3.3.1 - Dépistage systématique	p. 64
III .3.3.2 - Symptomatologie fœtale	p. 66
III .3.3.3 - Symptomatologie maternelle	p. 66
III .4 - Evolution des grossesses	p. 67
III .4.1 - Morts foetales in utéro	p. 67
III .4.2 - Interruptions médicales de grossesse	p. 67
III .5 - Résultats du bilan néonatal	p. 69
III .5.1 – Virurie	p. 69
III .5.2 - IgM spécifiques	p. 69
III .5.3 - Terme, poids, tailles et périmètres craniens moyens	p. 70
III .5.4 - Symptomatologie néonatale	p. 70
III .6 - Devenir des enfants	p. 72
III .6.1 - Viruriques asymptomatiques	p. 72
III .6.2 - Viruriques symptomatiques	p. 73
III .7 - Analyse des résultats en fonction de la date de séroconversion maternelle	p. 75
III .8 - Correlation anténatale et post-natale ?	p. 76
III .8.1- Echographie anténatale et symptomatologie néonatale	p. 76
III .8.2- Echographie anténatale et évolution post-natale	p. 77
III .8.3- Ponction de sang fœtal et symptomatologie néonatale	p. 78

<b>IV – DISCUSSION</b>	<b>p. 86</b>
IV.1- Epidémiologie	<b>p. 86</b>
IV .2- Amniocentèse	<b>p. 88</b>
IV .3- Echographie	<b>p. 89</b>
IV .4 - Ponction de sang foetal	<b>p. 91</b>
IV .5- Bilan néonatal	<b>p. 93</b>
<b>CONCLUSION</b>	<b>p. 95</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE</b>	<b>p. 97</b>

## SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères.

Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai de perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissè-je avoir un sort contraire.

BON A IMPRIMER N° 19

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

## RESUME

L'infection à cytomégalovirus est la plus fréquente des infections virales congénitales, elle atteint 0,2 à 2 % des nouveau-nés.

A l'échelon de la France, on peut estimer à plus de 250 le nombre d'enfants par an atteints de séquelles après une primo-infection maternelle à cytomégalovirus.

Afin d'améliorer nos connaissances sur le cytomégalovirus, nous rapportons dans ce travail, les résultats d'un programme multicentrique de dépistage systématique des séroconversions maternelles à cytomégalovirus mené sur une période de 4 ans.

Après séroconversion, les patientes ont bénéficié d'une amniocentèse avec recherche du cytomégalovirus dans le liquide amniotique, d'une ponction de sang fœtal et d'une surveillance échographique.

A la naissance, un suivi pédiatrique a été instauré chez tous les enfants viruriques.

Au total : 144 séroconversions maternelles ont été dépistées, 2 enfants sont morts in utero, 9 grossesses ont été interrompues, 47 enfants sont nés viruriques dont 16 enfants symptomatiques. 4 enfants ont présenté une évolution transitoirement inquiétante, aucune séquelle n'a été observée.

L'attitude vis à vis des modalités de dépistage et de prise en charge de l'infection à cytomégalovirus est discutée.

### MOTS-CLES :

- cytomégalovirus - grossesse - dépistage systématique - primo-infection - séroconversion

### JURY :

- M. le Professeur BAUDET Jean-Henry ..... - Président
- M. le Professeur BOULESTEIX Jean..... - Juge
- M. le Professeur SAUVAGE Jean-Pierre..... - Juge
- M. le Professeur WEINBRECK Pierre..... - Juge
- M. le Docteur AUBARD Yves..... - Membre invité
- M. le Docteur ROGÉZ Sylvie..... - Membre invité